



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0069615
 (43) 공개일자 2013년06월26일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 9/20</i> (2006.01) <i>A61K 31/4439</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/522</i> (2006.01) <i>A61P 5/48</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7028888</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2011년05월04일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년11월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2011/057163</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/138380
 국제공개일자 2011년11월10일</p> <p>(30) 우선권주장
 10162067.2 2010년05월05일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 11164203.9 2011년04월28일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173</p> <p>(72) 발명자
 슈나이더 페터
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴즈
 노이하우스 토르슈텐
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 베링거 인겔하임 게엠베하 코포레이트 패턴즈</p> <p>(74) 대리인
 장훈</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **피오글리타존 및 리나글립틴을 포함하는 약제학적 제형**

(57) 요약

본 발명은 DPP-4 억제제 약물과 피오글리타존의 고정 용량 병용물을 포함하는 약제학적 조성물, 이의 제조 방법 및 특정 질환을 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

피오글리타존, 특히 피오글리타존 하이드로클로라이드 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제1 부분, 조성물 또는 층, 및

리나글립틴 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제2 부분, 조성물 또는 층을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제1 부분, 조성물 또는 층이, 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제 만니톨, 제2 희석제 미세결정질 셀룰로즈, 결합제 코포비돈, 붕해제 크로스포비돈, 및 윤활제 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제2 부분, 조성물 또는 층이, 리나글립틴, 제1 희석제 만니톨, 제2 희석제 에비젤라틴화된 전분, 결합제 코포비돈, 붕해제 옥수수 전분, 및 윤활제 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 고체 경구 투여형, 예를 들면, 캡슐제, 정제 또는 필름-코팅된 정제의 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 이중층 정제의 형태인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 필름-코팅된 이중층 정제인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 필름-코트(coat)가 하이드록시프로필메틸셀룰로즈(HPMC), 폴리프로필렌 글리콜, 활석, 이산화티탄 및 산화철을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 임의로 하이드로클로라이드 염 형태인 피오글리타존이, 피오글리타존의 중량을 기준으로 하여, 15mg, 30mg 또는 45mg의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 리나글립틴이 5mg의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 리나글립틴이 2.5mg의 양으로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 부분, 조성물 또는 층이,

피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제 만니톨, 제2 희석제 미세결정질 셀룰로즈의 일부량, 및 결합제 코포비돈을 함유하는 과립내 분획(intragranular portion) 및

붕해제 크로스포비돈, 윤활제 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 제2 희석제 미세결정질 셀룰로즈의 잔여부분량을 함유하는 과립외 분획(extragranular portion)을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 과립내 분획에 함유되는 미세결정질 셀룰로즈의 양이 상기 제1 부분, 조성물 또는 층에 포함되는 미세결정질 셀룰로즈 총량의 10 내지 80%, 더욱 바람직하게는 20 내지 50%, 가장 바람직하게는 30 내지 40%인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 과립의 분획에 함유되는 미세결정질 셀룰로즈의 양이 상기 제1 부분, 조성물 또는 층에 포함되는 미세결정질 셀룰로즈 총량의 20 내지 90%, 더욱 바람직하게는 50 내지 80%, 가장 바람직하게는 60 내지 70%인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세결정질 셀룰로즈의 총량의 30% 내지 40%가 과립내에 존재하고, 상기 미세결정질 셀룰로즈의 총량의 60% 내지 70%가 과립외에 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 과립내 미세결정질 셀룰로즈 대 과립의 미세결정질 셀룰로즈의 비율이 약 1:2인, 약제학적 조성물.

청구항 16

- a. 결합제를 용매 중에 용해시켜 과립화 액체(granulation liquid)를 생성하는 단계,
- b. 피오글리타존 하이드로클로라이드(피오글리타존 HCl), 제1 희석제, 및 제2 희석제의 일부를 블렌딩하여 예비-혼합물을 생성하는 단계,
- c. 예비-혼합물을 과립화 액체로 습윤 및 과립화하는 단계,
- d. 수득된 피오글리타존-함유 과립물(granulate)을 임의로 습식 체질, 건조 및 건식 체질하는 단계, 및
- e. 상기 피오글리타존-함유 과립물을 최종 블렌딩을 위해 운할제, 봉해제 및 잔여부분의 제2 희석제를 배합하는 단계

를 포함하는, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물의 제1 부분, 조성물 또는 층을 제조하는 방법.

청구항 17

- a. 결합제를 용매 중에 용해시켜 과립화 액체를 생성하는 단계,
- b. 리나글립틴, 제1 희석제, 제2 희석제 및 봉해제를 블렌딩하여 예비-혼합물을 생성하는 단계,
- c. 예비-혼합물을 과립화 액체로 습윤 및 과립화하는 단계,
- d. 수득된 리나글립틴-함유 과립물을 임의로 습식 체질, 건조 및 건식 체질하는 단계, 및
- e. 운할제를 최종 블렌딩을 위해 상기 리나글립틴-함유 과립물에 가하는 단계를 포함하는,

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물의 제2 부분, 조성물 또는 층을 제조하는 방법.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 제조하는 방법으로서,

제16항 및 제17항의 방법을 포함하고, 추가로

제16항의 단계 e에서 수득되는 피오글리타존 최종 블렌드 및 제17항의 단계 e에서 수득되는 리나글립틴 최종 블렌드를 배합하고 상기 블렌드들을 이중층 정제 코어로 되도록 압축시키는 단계, 및 임의로,

코팅 현탁액을 제조하는 단계 및

상기 정제 코어를 상기 코팅 현탁액으로 코팅하여 필름-코팅된 이중층 정제를 생성하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

청구항 19

제2형 당뇨병 또는 비만을 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물.

청구항 20

제2형 당뇨병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물로서, 상기 방법은 환자에게 상기 조성물을 1일 1회 또는 2회 경구 투여하는 것을 포함하는, 약제학적 조성물.

명세서

발명의 내용

- [0001] 본 발명은 DPP-4 억제제 약물과 피오글리타존(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드)의 고정 용량 병용물 (fixed dose combination: FDC)을 포함하는 약제학적 조성물, 이의 제조 방법 및 특정 질환을 치료하기 위한 이의 용도에 관한 것이다.
- [0002] 보다 구체적인 측면에서, 본 발명은 선택된 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제(특히, 리나글립틴)과 피오글리타존(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드)의 약제학적 조성물, 특히 고체 제제(예를 들면, 경구 고체 투여형)에 관한 것이다.
- [0003] 더욱더 구체적인 측면에서, 본 발명은
- [0004] 피오글리타존(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드) 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제1 조성물 및
- [0005] 선택된 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제(특히, 리나글립틴) 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제2 조성물
- [0006] 을 포함하는, 약제학적 조성물, 특히 고체 제제(예: 경구 고체 투여형, 예를 들면, 정제, 특히 즉시 약물 방출용 정제)에 관한 것이다.
- [0007] 추가의 더욱 구체적인 측면에서, 본 발명은
- [0008] 피오글리타존(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드) 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제1 구성 요소 (component) 또는 부분 및
- [0009] 선택된 디펩티딜 펩티다제-4(DPP-4) 억제제(특히, 리나글립틴) 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제2 구성 요소 또는 부분
- [0010] 을 포함하는, 약제학적 조성물, 특히 고체 제제(예: 경구 고체 투여형, 예를 들면, 정제, 특히 즉시 약물 방출용 정제)에 관한 것이다.
- [0011] 본 발명의 목적은 선택된 DPP-4 억제제(특히, 리나글립틴)와 피오글리타존(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드)의 병용물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0012] 본 발명의 추가의 목적은 선택된 DPP-4 억제제(특히, 리나글립틴) 및/또는 피오글리타존 하이드로클로라이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이며, 이로써 (하나 또는 두 활성 성분의 상당한 분해를 초래하고/하거나 조성물의 부적합한 화학적 및/또는 물리적 안정성, 예를 들면, 활성 성분의 점차적 분해, 감소된 활성, 저하된 저장 또는 용해 안정성, 예를 들면, 활성 성분 용해의 점진적 변화를 초래할 수 있는) 임의 성분들 간의 바람직하지 않은 상호작용 또는 비혼화성, 예를 들면, 임의의 활성 성분과 특정 부형제와의 비혼화성을 극복할 수 있다.
- [0013] 본 발명의 추가의 목적은 선택된 DPP-4 억제제(특히, 리나글립틴) 및 피오글리타존 하이드로클로라이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이며, 이로써 (하나 또는 두 활성 성분의 상당한 분해를 초래하고/하거나 조성물의 부적합한 화학적 및/또는 물리적 안정성, 예를 들면, 활성 성분의 점차적 분해, 감소된 활성, 저하된 저장 또는 용해 안정성, 예를 들면, 활성 성분 용해의 점진적 변화를 초래할 수 있는) 활성 성분들 서로간의 비혼화성을 극복할 수 있다.
- [0014] 본 발명의 추가의 목적은, 리나글립틴 및/또는 피오글리타존 하이드로클로라이드의 변화, 비혼화성 또는 분해의

조집이 없거나 단지 미미한 조집을 보임으로써 충분한 물리적 및/또는 화학적 안정성, 저장 수명 및/또는 용해 프로파일을 가능하게 하는, 리나글립틴 및 피오글리타존 하이드로클로라이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

- [0015] 본 발명의 추가의 목적은, 높은 내용물 균일성을 갖고/갖거나 약제학적 투여형의 시간 및 비용면에서 효과적인 생산을 가능하게 하는, 리나글립틴 및 피오글리타존 하이드로클로라이드를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 추가의 목적은, 우수한 화학적 및/또는 물리적 안정성을 갖고/갖거나, 우수한 저장 수명을 갖고/갖거나, 짧은 봉해 시간을 갖고/갖거나, 우수한 용해 특성을 갖고/갖거나, 환자에서 활성 성분의 높은 생체이용률을 가능하게 하는, 리나글립틴 및 피오글리타존 하이드로클로라이드를 포함하는 약제학적 투여형(특히, 경구 투여용)을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 추가의 목적은, 충분히 (화학적으로 및/또는 물리적으로) 안정하고/하거나, 유사한 즉시 약물 방출 및/또는 시험관내 용해 프로파일을 나타내고/내거나, 자유 병용물(free combination)과 생물학적으로 동등하고/하거나, 각각의 개별체 약물 제품의 상응하는 단독 정제(리나글립틴 및 피오글리타존(예: Actos) 또는 피오글리타존 단독 또는 병용 시판 정제)의 최초 용해 프로파일을 유지하는, 리나글립틴 및 피오글리타존 하이드로클로라이드를 포함하는 약제학적 투여형(특히, 경구 투여용)을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 추가의 목적은 앞선 기술 및 하기 기술(실시에 포함)에 의해 당업자에게 명백해진다.
- [0019] 또한 CD26으로도 공지된 효소 DPP-4는 N-말단에 프롤린 또는 알라닌 잔기를 갖는 다수의 단백질들의 N-말단으로부터 디펩타이드를 절단하는 것으로 알려진 세린 프로테아제이다. 이러한 특성 때문에, DPP-4 억제제는 펩타이드 GLP-1을 포함하는 생물활성 펩타이드의 혈장 수준을 간섭하고 혈당 조절의 개선 및 당뇨병, 특히 제2형 당뇨병 환자를 치료하기 위한 유망한 약물로 간주된다.
- [0020] 예를 들면, DPP-4 억제제 및 이의 용도, 특히 대사(특히, 당뇨) 질환에서의 이의 용도는 WO 2002/068420, WO 2004/018467, WO 2004/018468, WO 2004/018469, WO 2004/041820, WO 2004/046148, WO 2005/051950, WO 2005/082906, WO 2005/063750, WO 2005/085246, WO 2006/027204, WO 2006/029769 또는 WO2007/014886; 또는 WO 2004/050658, WO 2004/111051, WO 2005/058901 또는 WO 2005/097798; 또는 WO 2006/068163, WO 2007/071738 또는 WO 2008/017670; 또는 WO 2007/128721, WO 2007/128724 또는 WO 2007/128761, 또는 WO 2009/121945에 기술되어 있다.
- [0021] 본 발명의 의미 내에서의 DPP-4 억제제는, 이로 제한됨이 없이, 전술하고 후술하는 모든 DPP-4 억제제, 바람직하게는 경구 활성 DPP-4 억제제를 포함한다.
- [0022] 더욱 자세한 양태에서, 본 발명의 의미 내에서의 DPP-4 억제제는 아미노 그룹, 특히 유리 또는 1차 아미노 그룹을 갖는 DPP-4 억제제를 포함한다.
- [0023] 더욱더 친밀한 양태에서, 본 발명의 맥락 내에서의 DPP-4 억제제는 1급 아미노 그룹, 특히 유리 1급 아미노 그룹을 갖는 DPP-4 억제제이다.
- [0024] 본 발명의 특히 바람직한 양태에서, DPP-4 억제제는 리나글립틴(또는 BI 1356으로 명명됨)이다.
- [0025] 선택된 DPP-4 억제제의 약제학적 조성물을 제조하기 위한 시도에서, 1급 또는 2급 아미노 그룹을 갖는 DPP-4 억제제가 다수의 통상의 부형제, 예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카멜로즈 나트륨, 타르타르산, 시트르산, 글루코즈, 프럭토즈, 사카로즈, 락토즈, 말토덱스트린, 폴리에틸렌 글리콜 400과 함께 비혼화성, 분해 문제 또는 추출 문제를 나타낸다는 것이 관측되었다. 비록 상기 화합물 자체가 매우 안정하기는 하지만, 이 화합물은, 특히 정제에 제공되는 단단한 접촉에서 및 높은 부형제/약물 비율에서, 비혼화성 파트너 약물 또는 이의 불순 생성물과 반응하고/하거나 고체 투여형에 사용되는 많은 부형제 및 부형제의 불순물과 반응한다. 아미노 그룹은 환원당 및 다른 반응성 카보닐 그룹 및 예를 들면, 산화에 의해 미세결정질 셀룰로즈의 표면에 형성된 카복실산 작용 그룹과 반응하는 것으로 보인다. 이들 어려움은, DPP-4 억제제의 놀라운 효능 및/또는 사용되는 파트너 약물의 고용량 범위 때문에 필요한, 사용되는 DPP-4 억제제의 저용량 범위에서 주로 관측될 수 있다.
- [0026] 또한, 1급 또는 2급 아미노 그룹을 갖는 DPP-4 억제제는, 특히 정제에 제공되는 단단한 접촉에서 및/또는 물의 존재 하에서 및/또는 압축력의 적용 하에서, (아미노 그룹에 양성자 공여자로 작용할 수 있는) 피오글리타존 하이드로클로라이드와 비혼화성을 나타낼 수 있다. 이들 DPP-4 억제제와 피오글리타존 하이드로클로라이드와의

비혼화성은 화학적 불안정성, 피오글리타존 하이드로클로라이드의 불균화 및/또는 피오글리타존 하이드로클로라이드의 존재 하에서 DPP-4 억제제의 분해를 이끌어 조성물의 손상된 물리적 안정성을 초래할 수 있다.

[0027] 이러한 조성물에 대한 하나의 안정화 원칙은 안정화제, 예를 들면, L-아르기닌을 사용하는 것일 수 있다. 그러나, 리나글립틴, 피오글리타존 하이드로클로라이드 및 안정화제로서 L-아르기닌을 포함하는 원형(prototype) 정제는 확실히 약물 분해에 대해 우수한 (화학적) 안정성을 보이나, 더욱 높은 습기 조건(예를 들면, r.h. > 62%)에서, 이러한 정제는, 아마도 부형제와의 상호작용 때문에, 물리적 불안정성 및 정제 코어 손상을 나타낸다.

[0028] 또한, 피오글리타존 하이드로클로라이드는 물 중에 거의 불용성이다. 특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드는 약한 산성 및 중성 내지 염기성 매질에서 매우 저조한 용해도를 나타내며, 강한 산성 매질에서 약간 더 우수한 용해도를 나타낸다. 피오글리타존 하이드로클로라이드는, 덜 산성인 용액(예를 들면, pH 2)에서의 고유 용해율은 $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{분}$ 미만인 반면, pH 1의 수성 매질에서의 고유 용해율은 단지 $1000 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{분}$ 초과이다. 따라서, 피오글리타존 하이드로클로라이드의 고유 용해율은 조성물의 용해/흡수에 대해 속도 제한적일 수 있으며, 최초의 단독 정제(예: Actos) 또는 병용 시판 정제(예: Duetact, Competact)에 대한 조성물에서와 유사한 피오글리타존 하이드로클로라이드의 용해 프로파일을 제공하기 위해 및/또는 최초의 단독 또는 병용 시판 정제와 생물학적으로 동등하도록 하기 위한 추가의 위험을 일으킬 수 있다.

[0029] 또한, 예를 들면, 안정성 위험을 최소화하고/하거나 활성 성분이 다른 층 또는 구성 요소에 존재하는 경우 층 또는 구성 요소의 부착을 최적화하기 위해, 가능하다면, 아마도 피오글리타존 하이드로클로라이드와 함께 사용하기 위한 부형제와 유사한, DPP-4 억제제(특히, 리나글립틴)와 함께 사용하기 위한 부형제를 선택하는 것도 또 다른 목표이다.

[0030] 따라서, 약제학적 조성물은 이들 기술적 문제들을 극복하고 해결해야 한다.

[0031] 본 발명에 이르러, 본원에서 더욱 상세히 기술되는 약제학적 조성물, 제형, 제제 및 투여형이, 본 발명의 취지 및 목적에 특히 적합하게 하는 놀랍고도 매우 유리한 특성을 갖는 것이 밝혀졌다.

[0032] 따라서, 본 발명은

[0033] a) 피오글리타존 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 임의의 하나 이상의 부형제를 포함하는 제1 조성물, 성분, 구성 요소 또는 부분;

[0034] b) DPP-4 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 임의의 하나 이상의 부형제를 포함하는 제2 조성물, 성분, 구성 요소 또는 부분; 및

[0035] 임의의 하나 이상의 부형제를 포함하거나 이로 이루어지는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0036] 하나의 측면에서, 피오글리타존 하이드로클로라이드 및 하나 이상의 부형제를 함유하는 제1 부분(조성물), 및 DPP-4 억제제(특히, 리나글립틴) 및 하나 이상의 부형제를 함유하는 제2 부분(조성물)을 각각 제조하고, 이들 2개 부분을 함유하는 조성물(고체 제제)을 형성함으로써, 활성 성분과 또 다른 활성 성분 및/또는 다른 부분의 특정 부형제와의 상호작용에 의해 야기되는 불리한 영향(예를 들면, 분해, 부적당한 화학적 및/또는 물리적 안정성, 예를 들면, 초기 또는 시간 경과에 따른 활성 성분의 분해, 감소된 활성, 감소된 저장 또는 용해 안정성, 예를 들면, 활성 성분 용해시 시간 경과에 따른 변화)이 억제되고, 각각의 활성 성분의 용해율이 최적화될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0037] 바람직하게는, 본 발명에 따른 조성물에서 피오글리타존 하이드로클로라이드 및 DPP-4 억제제(특히, 리나글립틴)는 서로 분리(바람직하게는, 물리적으로 분리)되고/되거나 2개 부분의 접촉 영역이, 예를 들면, 이중층 정제(예를 들면, 제1 층은 제1 부분을 포함하고, 제2 층은 제2 부분을 포함하는 이중층 정제)의 형태로 감소되거나 최소화된다.

[0038] 추가로, 본 발명은

[0039] (1) 피오글리타존 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제1 부분 또는 조성물 및

[0040] (2) DPP-4 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제2 부분 또는 조성물을 포함하는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0041] 추가로, 본 발명은

- [0042] (1) 피오글리타존 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제1 부분 및
- [0043] (2) DPP-4 억제제, 특히 리나글립틴, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제2 부분을 포함하는, 약제학적 조성물, 특히 경구 투여용 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0044] 특히, 본 발명은
- [0045] (1) 피오글리타존 하이드로클로라이드 및 하나 이상의 부형제를 포함하거나 이로 이루어진 제1 부분 및
- [0046] (2) 리나글립틴 및 하나 이상의 부형제를 포함하거나 이로 이루어진 제2 부분을 포함하는 약제학적 조성물(예를 들면, 고체 제제 또는 고체 경구 투여형, 예를 들면, 정제, 특히 즉시 방출용 정제)에 관한 것이다.
- [0047] 일반적으로, 사용될 수 있는 부형제는 통상적으로 하나 이상의 회석제 또는 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제 등으로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다.
- [0048] 임의로, 사용될 수 있는 부형제는 약제학적 제제 분야에서 통상적으로 사용되는 하나 이상의 추가의 첨가제, 예를 들면, 전술된 것과 다른 부형제, 예를 들면, 착색제, pH 조절제, 안정화제, 계면활성제, 향미제, 활택제, 코팅 기재 및/또는 코팅 첨가제 등을 포함할 수 있다.
- [0049] 바람직하게는, 사용된 부형제는 약제학적으로 허용되는 것이며, 약제학적 제제 분야에서 통상적으로 사용되는 것들 중에서 선택될 수 있다. 하기에서, 본 발명의 약제학적 조성물, 제형, 제제, 부분 및 투여형 중의 부형제 및 담체가 추가로 상세히 기술된다.
- [0050] 본 발명의 고체 조성물의 제1 및 제2 부분은, 각각이 독립적 조성물로서 존재할 수 있는, 조성물 또는 구성 성분을 의미한다. 따라서, 각각의 부분은 본 발명의 개별 측면일 수 있다.
- [0051] (1) 제1 부분:
- [0052] 본 발명의 제1 부분은 피오글리타존 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드) 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 부분(조성물, 특히 고체 조성물, 예를 들면, 경구 투여용 고체 약제학적 조성물)이다.
- [0053] 제1 부분의 부형제는 하나 이상의 회석제를 포함할 수 있다.
- [0054] 또한, 제1 부분의 부형제는 하나 이상의 회석제 및 하나 이상의 결합제를 포함할 수 있다.
- [0055] 또한, 제1 부분의 부형제는 하나 이상의 회석제, 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 붕해제를 포함할 수 있다.
- [0056] 또한, 제1 부분의 부형제는 하나 이상의 회석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 윤활제를 포함할 수 있다.
- [0057] 또한, 제1 부분의 부형제는 하나 이상의 회석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 윤활제 및 임의의 추가의 부형제(들)를 포함할 수 있다.
- [0058] 제1 부분의 부형제는 특히 하나 이상의 회석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 윤활제로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다.
- [0059] 제1 부분의 회석제의 예는, 이로 제한됨이 없이, 만니톨, 미세결정질 셀룰로즈 및/또는 예비젤라틴화된 전분을 포함한다. 이 중, 특정 회석제는 만니톨이다.
- [0060] 제1 부분의 결합제의 예는, 이로 제한됨이 없이, 코포비돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈 및/또는 옥수수 전분을 포함한다. 이 중, 코포비돈이 바람직하다.
- [0061] 제1 부분의 붕해제의 예는, 이로 제한됨이 없이, 크로스포비돈, 크로스카멜로즈 나트륨, 미세결정질 셀룰로즈, 예비젤라틴화된 전분 및/또는 나트륨 전분 글리콜레이트를 포함한다. 이 중, 크로스포비돈이 바람직하다.
- [0062] 제1 부분의 윤활제의 예는, 이로 제한됨이 없이, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및/또는 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 이 중, 나트륨 스테아릴 푸마레이트가 바람직하다.
- [0063] 놀랍게도, 제1 부분에 윤활제로서 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 사용함으로써 마그네슘 스테아레이트와 함께 제조된 정제와 비교하여 더욱 신속하고 더욱 재현가능한 용해율이 관측되었다.
- [0064] 더욱 구체적으로, 제1 부분은 통상적으로 하나 이상의 회석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈, 예비젤라틴화된

전분 및/또는, 특히, 만니톨), 결합제(예를 들면, 코포비돈), 붕해제(예를 들면, 크로스포비돈) 및 율활제(예를 들면, 나트륨 스테아릴 푸마레이트)를 포함한다.

- [0065] 적합하게는, 본 발명의 조성물의 제1 부분 내에 사용되는 약제학적 부형제는 통상의 물질, 예를 들면, 제1 희석제로서 만니톨(예를 들면, D-만니톨), 제2 희석제로서 미세결정질 셀룰로즈 또는 예비젤라틴화된 전분, 결합제로서 코포비돈, 붕해제로서 크로스포비돈 및/또는 율활제로서 나트륨 스테아릴 푸마레이트이다.
- [0066] 본 발명의 제1 부분은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제 및 제2 희석제를 포함할 수 있다.
- [0067] 또한, 본 발명의 제1 부분은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제, 제2 희석제 및 결합제를 포함할 수 있다.
- [0068] 또한, 본 발명의 제1 부분은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제, 제2 희석제, 결합제 및 붕해제를 포함할 수 있다.
- [0069] 또한, 본 발명의 제1 부분은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제, 제2 희석제, 결합제, 붕해제 및 율활제를 포함할 수 있다.
- [0070] 또한, 본 발명의 제1 부분은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제, 제2 희석제, 결합제, 붕해제, 율활제 및 임의의 하나 이상의 추가 성분을 포함할 수 있다.
- [0071] 예를 들면, 본 발명의 제1 부분은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제, 제2 희석제, 결합제, 붕해제 및 율활제를 포함한다.
- [0072] 바람직하게는, 본 발명의 제1 부분은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 하나의 제1 희석제, 하나의 제2 희석제, 하나의 결합제, 하나의 붕해제 및 하나의 율활제를 포함하거나 이로 이루어진 부분(조성물)이다.
- [0073] 제1 부분(조성물)의 상술된 부형제는 희석제 또는 충전제로서 통상적으로 만니톨(예를 들면, D-만니톨)을 포함한다.
- [0074] 추가로, 제1 부분(조성물)의 상술된 부형제는 제1 희석제로서 통상적으로 만니톨(예를 들면, D-만니톨)을 포함한다.
- [0075] 추가로, 제1 부분(조성물)의 상술된 부형제는 통상적으로 제1 희석제인 만니톨 및 하나의 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈 또는 예비젤라틴화된 전분)를 포함한다.
- [0076] 추가로, 제1 부분(조성물)의 상술된 부형제는 결합제로서 통상적으로 코포비돈(코폴리비돈 또는 Kollidon VA64로도 알려짐)을 포함한다.
- [0077] 추가로, 제1 부분(조성물)의 상술된 부형제는 붕해제로서 통상적으로 크로스포비돈(Kollidon CL-SF로도 알려짐)을 포함한다.
- [0078] 추가로, 제1 부분(조성물)의 상술된 부형제는 율활제 또는 부착방지제로서 통상적으로 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.
- [0079] 본 발명의 통상적인 제1 부분(조성물)은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제인 만니톨, 제2 희석제인 미세결정질 셀룰로즈 또는 예비젤라틴화된 전분, 결합제인 코포비돈, 붕해제인 크로스포비돈 및 율활제인 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 함유하거나 이로 이루어진다.
- [0080] 하나의 양태 [양태 A]에서, 본 발명의 제1 부분(조성물)은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제인 만니톨, 제2 희석제인 미세결정질 셀룰로즈, 결합제인 코포비돈, 붕해제인 크로스포비돈 및 율활제인 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.
- [0081] 또 다른 양태 [양태 B]에서, 본 발명의 제1 부분(조성물)은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제인 만니톨, 제2 희석제인 예비젤라틴화된 전분, 결합제인 코포비돈, 붕해제인 크로스포비돈 및 율활제인 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함한다.
- [0082] 전술한 양태 A 및 B 중에서 양태 A가 바람직하다.
- [0083] 따라서, 본 발명의 제1 양태에서, 본 발명의 제1 부분(조성물)은 피오글리타존 하이드로클로라이드, 만니톨인 제1 희석제, 미세결정질 셀룰로즈인 제2 희석제, 코포비돈인 결합제, 크로스포비돈인 붕해제, 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트인 율활제를 포함한다.

- [0084] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 제1 부분(조성물)은 필수적으로 피오글리타존 하이드로클로라이드, 만니톨인 제1 희석제, 미세결정질 셀룰로즈인 제2 희석제, 코포비돈인 결합제, 크로스포비돈인 붕해제, 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트인 윤활제로 이루어진다.
- [0085] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 제1 부분(조성물)은 필수적으로 피오글리타존 하이드로클로라이드, 만니톨인 제1 희석제, 예비젤라틴화된 전분인 제2 희석제, 코포비돈인 결합제, 크로스포비돈인 붕해제, 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트인 윤활제로 이루어진다.
- [0086] 피오글리타존 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드)의 함량은, 상술된 제1 부분의 100 중량부에 대해, 0.1 내지 60 중량부, 또는 1 내지 50 중량부, 바람직하게는 2 내지 40 중량부, 더욱 바람직하게는 5 내지 30 중량부, 더욱더 바람직하게는 5 내지 20 중량부일 수 있다.
- [0087] 본 발명의 조성물은 활성 성분 피오글리타존 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드)을 1 내지 100mg, 또는 7.5 내지 60mg, 또는 15 내지 60mg, 또는 7.5 내지 45mg의 용량 범위(각각 활성 잔기 피오글리타존(유리 형태)에 대해 계산됨)로 함유할 수 있다. 피오글리타존의 바람직한 용량은 15mg, 30mg 및 45mg의 피오글리타존(각각 16.53mg, 33.06mg 및 49.59mg의 피오글리타존 하이드로클로라이드에 상응함)이다. 바람직하게는, 조성물 중에 피오글리타존 유리 형태에 대한 등량의 피오글리타존 하이드로클로라이드, 즉, 각각 16.53mg, 33.06mg 및 49.59mg의 피오글리타존 하이드로클로라이드가 사용된다.
- [0088] 제1 희석제(특히, 만니톨)의 함량은, 상술된 제1 부분의 100 중량부에 대해, 5 내지 99 중량부 또는 10 내지 95 중량부, 바람직하게는 20 내지 90 중량부, 더욱 바람직하게는 40 내지 80 중량부, 더욱더 바람직하게는 50 내지 70 중량부일 수 있다.
- [0089] 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈 또는 예비젤라틴화된 전분)의 함량은, 상술된 제1 부분의 100 중량부에 대해, 1 내지 70 중량부 또는 1 내지 50 중량부, 바람직하게는 5 내지 40 중량부, 더욱 바람직하게는 10 내지 30 중량부, 더욱더 바람직하게는 20 내지 25 중량부일 수 있다.
- [0090] 결합제(예를 들면, 코포비돈)의 함량은, 상술된 제1 부분의 100 중량부에 대해, 0.1 내지 30 중량부 또는 0.5 내지 20 중량부, 바람직하게는 1 내지 10 중량부, 더욱 바람직하게는 1 내지 5 중량부, 더욱더 바람직하게는 1 내지 3 중량부일 수 있다.
- [0091] 붕해제(예를 들면, 크로스포비돈)의 함량은, 상술된 제1 부분의 100 중량부에 대해, 0.1 내지 30 중량부 또는 0.5 내지 20 중량부, 바람직하게는 1 내지 10 중량부, 더욱 바람직하게는 1 내지 5 중량부, 더욱더 바람직하게는 1 내지 3 중량부일 수 있다.
- [0092] 윤활제(예를 들면, 나트륨 스테아릴 푸마레이트)의 함량은, 상술된 제1 부분의 100 중량부에 대해, 0.5 내지 20 중량부 또는 0.1 내지 10 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 4 중량부, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 3 중량부, 더욱더 바람직하게는 1 내지 3 중량부일 수 있다.
- [0093] 추가의 양태에서, 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 바람직하게는 상술된 제1 부분의 1 중량% 이상, 예를 들면, 1 내지 3 중량% 또는 1 내지 2 중량%, 더욱 바람직하게는 1.2 중량% 이상, 예를 들면, 1.2 중량% 내지 2 중량%, 가장 바람직하게는 약 2 중량%이다.
- [0094] 제1 희석제(특히, 만니톨)에 대한 피오글리타존 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드)의 중량비는 (피오글리타존 또는 이의 염:제1 희석제) 0.001-30:1, 바람직하게는 0.005-10:1, 더욱 바람직하게는 0.01-1:1, 더욱더 바람직하게는 (피오글리타존 하이드로클로라이드:만니톨) 0.1-0.5:1(예: 약 0.14-0.15:1 또는 약 0.33:1)일 수 있다.
- [0095] 제1 및 제2 희석제(특히, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로즈 또는 예비젤라틴화된 전분)에 대한 피오글리타존 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드)의 중량비는 (피오글리타존 또는 이의 염:제1 및 제2 희석제) 0.001-30:1, 바람직하게는 0.005-10:1, 더욱 바람직하게는 0.01-1:1, 더욱더 바람직하게는 (피오글리타존 하이드로클로라이드:만니톨과 미세결정질 셀룰로즈 또는 예비젤라틴화된 전분의 합) 0.05-0.5:1(예: 약 0.11:1 또는 약 0.24:1)일 수 있다.
- [0096] 제2 희석제(특히, 미세결정질 셀룰로즈 또는 예비젤라틴화된 전분)에 대한 제1 희석제(특히, 만니톨)의 중량비는 바람직하게는(제1 희석제:제2 희석제) 2.22:1 내지 4.33:1, 더욱 바람직하게는 약 2.78:1 또는 약 3.24:1일 수 있다.

- [0097] 본 발명에 따른 제1 부분(조성물)은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다(%는 제1 부분 전체의 중량에 대한 것이다):
- [0098] 2 내지 40% 피오글리타존(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드),
- [0099] 40 내지 90% 하나 이상의 희석제,
- [0100] 0.5 내지 20% 하나 이상의 결합제,
- [0101] 0.5 내지 20% 하나 이상의 붕해제 및
- [0102] 0.1 내지 4% 하나 이상의 윤활제.
- [0103] 하기 범위가 바람직하다(%는 제1 부분 전체의 중량에 대한 것이다):
- [0104] 5 내지 30% 피오글리타존(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드),
- [0105] 40 내지 80% 희석제 1,
- [0106] 5 내지 40% 희석제 2,
- [0107] 1 내지 10% 결합제,
- [0108] 1 내지 10% 붕해제,
- [0109] 0.5 내지 3% 윤활제.
- [0110] 하기 범위가 더욱 바람직하다(%는 제1 부분 전체의 중량에 대한 것이다):
- [0111] 5 내지 20% 피오글리타존(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드),
- [0112] 50 내지 70% 희석제 1,
- [0113] 10 내지 30% 희석제 2,
- [0114] 1 내지 3% 결합제,
- [0115] 1 내지 3% 붕해제,
- [0116] 1 내지 3% 윤활제.
- [0117] 특정 양태에서, 제1 부분(조성물)은 다음을 포함할 수 있다:
- [0118] 피오글리타존 하이드로클로라이드, 제1 희석제(특히, 만니톨), 제2 희석제(특히, 미세결정질 셀룰로즈) 일부 및 결합제(특히, 코포비돈)를 함유하는 과립내 분획(intragranular portion); 및
- [0119] 붕해제(특히, 크로스포비돈), 윤활제(특히, 나트륨 스테아릴 푸마레이트) 및 제2 희석제(특히, 미세결정질 셀룰로즈) 일부를 함유하는 과립외 분획(extragranular portion).
- [0120] 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 제1 부분(조성물)은 필수적으로 하기로 이루어진다:
- [0121] 피오글리타존 하이드로클로라이드, 만니톨인 제1 희석제, 미세결정질 셀룰로즈인 제2 희석제 일부 및 코포비돈인 결합제를 함유하는 과립내 분획; 및
- [0122] 크로스포비돈인 붕해제, 미세결정질 셀룰로즈인 제2 희석제의 잔여부분 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트인 윤활제를 함유하는 과립외 분획.
- [0123] 본 발명의 피오글리타존-함유 제1 부분(조성물)을 제조하기 위해서, 과립물(granulate)을, 예를 들면, 습윤 과립화 공정에 의해 제조할 수 있다. 활성 성분 및 부형제를 과립화 액체(granulation liquid)를 사용하여 과립화하기 위한 또 다른 방법은 유동층(fluid bed) 과립화 또는 원 포트(one pot) 과립화이다.
- [0124] 습윤 과립화 공정에서, 과립화 액체는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 아세톤 또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 정제수이며, 결합제, 예를 들면, 코포비돈을 함유한다. 용매는 최종 제품에 남지 않는 휘발성 성분이다. 활성 성분 피오글리타존 HCl 및 다른 부형제(예를 들면, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로즈)를, 윤활제(예를 들면, 나트륨 스테아릴 푸마레이트) 및 붕해제(예를 들면, 크로스포비돈)를 제외하고, 예비 혼합하고, 예를 들면, 고전단 과립화기를 사용하여 수성 과립화 액체로 과립화한다. 습윤 과립화 단계 이후,

입의 습윤 체질 단계, 건조 및 과립의 건식 체질이 이어진다. 예를 들면, 이후, 유동층 건조기를 건조에 사용할 수 있다. 건조된 과립을 적합한 체를 통해 체질하여 피오글리타존 과립물을 생성한다. 건식 체질 후, 과립물을 임의로 적합한 블렌더에서 블렌딩한다. 율활제(예를 들면, 나트륨 스테아릴 푸마레이트) 및 봉해제(예를 들면, 크로스포비돈)를 적합한 통상의 블렌더, 예를 들면, 프리 폴 블렌더(free fall blender)에서 블렌딩하여 예비-혼합물(pre-mix)을 수득하고, 예비-혼합물을 체질하고, 적합한 통상의 블렌더, 예를 들면, 프리 폴 블렌더에서 피오글리타존 과립물과 최종 혼합하여 피오글리타존 최종 블렌드를 생성한다.

[0125] 달리, 덜 바람직하게는, 습윤 과립화 공정에서 과립화 액체는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 아세톤 또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 정제수이고, 결합제, 예를 들면, 코포비돈 및 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈) 일부를 함유한다. 용매는 최종 제품에 남지 않는 휘발성 성분이다. 활성 성분 피오글리타존 HCl 및 다른 부형제(예를 들면, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로즈 잔여부분)를, 율활제(예를 들면, 나트륨 스테아릴 푸마레이트) 및 봉해제(예를 들면, 크로스포비돈)를 제외하고, 예비혼합하고, 예를 들면, 고전단 과립화기를 사용하여 수성 과립화 액체로 과립화한다. 습윤 과립화 단계 이후, 입의 습윤 체질 단계, 건조 및 과립의 건식 체질이 이어진다. 예를 들면, 이후, 유동층 건조기를 건조에 사용할 수 있다. 건조된 과립을 적합한 체를 통해 체질하여 피오글리타존 과립물을 생성한다. 건식 체질 후, 과립물을 임의로 적합한 블렌더에서 블렌딩한다. 율활제(예를 들면, 나트륨 스테아릴 푸마레이트) 및 봉해제(예를 들면, 크로스포비돈)를 적합한 통상의 블렌더, 예를 들면, 프리 폴 블렌더에서 블렌딩하여 예비-혼합물을 수득하고, 예비-혼합물을 체질하고, 적합한 통상의 블렌더, 예를 들면, 프리 폴 블렌더에서 피오글리타존 과립물과 최종 혼합하여 피오글리타존 최종 블렌드를 생성한다.

[0126] 하나의 양태에서, 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈)는 임의로 과립내, 과립외 또는 이들의 조합으로 사용될 수 있다.

[0127] 특정 양태에서, 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈)의 일부는 피오글리타존 과립물에 존재할 수 있고, 이의 잔여부분은 피오글리타존 최종 블렌드의 과립외 분획에 존재할 수 있다. 예를 들면, 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈)의 일부가 최종 블렌딩 전에 과립외로 첨가될 수 있다.

[0128] 제1 부분의 과립내 분획에 존재하는 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈)의 양은 제1 부분의 제2 희석제 총량의 0 내지 100%, 바람직하게는 10 내지 80%, 더욱 바람직하게는 20 내지 50%, 가장 바람직하게는 30 내지 40%(예를 들면, 약 34%)일 수 있다.

[0129] 제1 부분의 과립외 분획에 존재하는 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈)의 양은 제1 부분의 제2 희석제 총량의 0 내지 100%, 바람직하게는 20 내지 90%, 더욱 바람직하게는 50 내지 80%, 가장 바람직하게는 60 내지 70%(예를 들면, 약 66%)일 수 있다.

[0130] 하나의 양태에서, 과립내 제2 희석제(예를 들면, 일부의 미세결정질 셀룰로즈) 대 과립외 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈의 잔여부분)의 비율은 약 1:9 내지 약 9:1 또는 약 1:4 내지 약 1:1, 바람직하게는 약 1:3 내지 약 1:1, 더욱 바람직하게는 약 1:2.5 내지 약 1.15, 더욱더 바람직하게는 약 3:7 내지 약 4:6, 가장 바람직하게는 약 1:2이다.

[0131] 바람직하게는, 피오글리타존 최종 블렌드는 하기와 같이 제조된다: 습윤 과립화 공정에서 과립화 액체는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 아세톤 또는 이들의 혼합물, 바람직하게는 정제수이며, 결합제, 예를 들면, 코포비돈을 함유한다. 용매는 최종 제품에 남지 않는 휘발성 성분이다. 활성 성분 피오글리타존 HCl 및 다른 부형제(예를 들면, 만니톨, 일부의 제2 희석제(예: 미세결정질 셀룰로즈, 예를 들면, 약 20% 내지 50%, 바람직하게는 30% 내지 40%, 더욱 바람직하게는 제1 부분의 총 미세결정질 셀룰로즈의 약 1/3)를, 율활제(예를 들면, 나트륨 스테아릴 푸마레이트) 및 봉해제(예를 들면, 크로스포비돈)를 제외하고, 예비혼합하고, 예를 들면, 고전단 과립화기를 사용하여 수성 과립화 액체로 과립화한다. 습윤 과립화 단계 이후, 입의 습윤 체질 단계, 건조 및 과립의 건식 체질이 이어진다. 예를 들면, 유동층 건조기를 건조에 사용할 수 있다. 건조된 과립을 적합한 체를 통해 체질하여 피오글리타존 과립물을 생성한다. 건식 체질 후, 과립물을 임의로 적합한 블렌더에서 블렌딩한다. 잔여부분의 제2 희석제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈, 예비스크리닝되거나 스크리닝되지 않음, 예를 들면, 약 50% 내지 80%, 바람직하게는 60% 내지 70%, 더욱 바람직하게는 제1 부분의 전체 미세결정질 셀룰로즈의 약 2/3), 율활제(예를 들면, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 예비스크리닝되거나 스크리닝되지 않음) 및 봉해제(예를 들면, 크로스포비돈, 예비스크리닝되거나 스크리닝되지 않음)를 (예를 들면, 적합한 통상의 블렌더, 예를 들면, 프리 폴 블렌더에서) 블렌딩하기 위해 피오글리타존 과립물(스크리닝되고 임의로 블렌딩됨)과 배합한다. 블렌드를 스크리닝하여 피오글리타존 최종 블렌드를 생성한다.

- [0132] (2) 제2 부분:
- [0133] 본 발명의 제2 부분은 리나글립틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(특히, 리나글립틴) 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 부분(조성물, 특히 고체 조성물, 예를 들면, 경구 투여를 위한 고체 약제학적 조성물)이다.
- [0134] 제2 부분의 부형제는 하나 이상의 희석제를 포함할 수 있다.
- [0135] 또한, 제2 부분의 부형제는 하나 이상의 희석제 및 하나 이상의 결합제를 포함할 수 있다.
- [0136] 또한, 제2 부분의 부형제는 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제 및 하나 이상의 붕해제를 포함할 수 있다.
- [0137] 또한, 제2 부분의 부형제는 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 유허제를 포함할 수 있다.
- [0138] 또한, 제2 부분의 부형제는 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제, 하나 이상의 유허제 및 임의의 추가의 부형제(들)를 포함할 수 있다.
- [0139] 제2 부분의 부형제는 특히 하나 이상의 희석제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 붕해제 및 하나 이상의 유허제로 이루어진 그룹 중에서 선택될 수 있다.
- [0140] 제2 부분의 희석제의 예는, 이로 제한됨이 없이, 셀룰로즈 분말, 이염기성 인산칼슘(특히, 무수 또는 이염기성 인산칼슘 이수화물), 에리트리트, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로즈, 만니톨, 전분, 예비젤라틴화된 전분 및 크실리톨을 포함한다. 희석제 예비젤라틴화된 전분 및 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로즈는 추가의 결합제 특성을 나타낸다. 이들 희석제들 중, 만니톨 및/또는 예비젤라틴화된 전분이 바람직하다.
- [0141] 본 발명에 따른 제2 부분(조성물)이 하나의 희석제를 포함하는 경우, 희석제는 바람직하게는 만니톨 또는 예비젤라틴화된 전분, 더욱 바람직하게는 만니톨이다.
- [0142] 바람직하게는, 본 발명에 따른 제2 부분(조성물)이 2개 이상의 희석제를 포함하는 경우, 제1 희석제는 바람직하게는 만니톨이고, 제2 희석제는 전술된 희석제들의 그룹 중에서 선택되며, 더욱 바람직하게는 추가의 결합제 특성을 나타내는 예비젤라틴화된 전분이다.
- [0143] 제2 부분의 결합제의 예는, 이로 제한됨이 없이, 코포비돈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로즈(HPC), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 예비젤라틴화된 전분 및 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로즈(L-HPC)를 포함한다. 이 중, 코포비돈 및/또는 예비젤라틴화된 전분이 바람직하다.
- [0144] 상기 기술된 결합제 예비젤라틴화된 전분 및 L-HPC는 추가의 희석제 및 붕해제 특성을 나타내며, 또한 제2 희석제 또는 붕해제로서 사용될 수 있다.
- [0145] 제2 부분의 붕해제의 예는, 이로 제한됨이 없이, 크로스포비돈, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로즈(L-HPC) 및 전분, 예를 들면, 천연 전분, 특히 옥수수 전분 및 예비젤라틴화된 전분을 포함한다. 이 중, 옥수수 전분이 바람직하다.
- [0146] 제2 부분의 유허제의 예는, 이로 제한됨이 없이, 활석, 폴리에틸렌 글리콜(특히, 분자량 범위 약 4400 내지 약 9000의 폴리에틸렌 글리콜), 경화된 피마자유, 지방산 및 지방산의 염, 특히 이의 칼슘, 마그네슘, 나트륨 또는 칼륨 염, 예를 들면, 칼슘 베헤네이트, 칼슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 또는 마그네슘 스테아레이트를 포함한다. 이 중, 마그네슘 스테아레이트가 바람직하다.
- [0147] 더욱 구체적으로, 제2 부분은 통상적으로 하나 이상의 희석제(예를 들면, 만니톨 및/또는 예비젤라틴화된 전분), 결합제(예를 들면, 코포비돈), 붕해제(예를 들면, 옥수수 전분) 및 유허제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 포함한다.
- [0148] 적합하게는, 본 발명의 조성물의 제2 부분에 사용되는 약제학적 부형제는 통상의 물질, 예를 들면, 제1 희석제로서 만니톨(예를 들면, D-만니톨), 제2 희석제로서 예비젤라틴화된 전분, 결합제로서 코포비돈, 붕해제로서 옥수수 전분 및/또는 유허제로서 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0149] 본 발명의 제2 부분은 리나글립틴, 제1 희석제 및 제2 희석제를 포함할 수 있다.
- [0150] 또한, 본 발명의 제2 부분은 리나글립틴, 제1 희석제, 제2 희석제 및 결합제를 포함할 수 있다.
- [0151] 또한, 본 발명의 제2 부분은 리나글립틴, 제1 희석제, 제2 희석제, 결합제 및 붕해제를 포함할 수 있다.

- [0152] 또한, 본 발명의 제2 부분은 리나글립틴, 제1 회석제, 제2 회석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제를 포함할 수 있다.
- [0153] 또한, 본 발명의 제2 부분은 리나글립틴, 제1 회석제, 제2 회석제, 결합제, 붕해제, 윤활제 및 임의의 하나 이상의 추가 성분들을 포함할 수 있다.
- [0154] 예를 들면, 본 발명의 제2 부분은 리나글립틴, 제1 회석제, 제2 회석제, 결합제, 붕해제 및 윤활제를 포함한다.
- [0155] 바람직하게는, 본 발명의 제2 부분은 리나글립틴, 하나의 제1 회석제, 하나의 제2 회석제, 하나의 결합제, 하나의 붕해제 및 하나의 윤활제를 포함하거나 이로 이루어진 부분(조성물)이다.
- [0156] 제2 부분(조성물)의 상술된 부형제는 회석제 또는 충전제로서 통상적으로 만니톨(예를 들면, D-만니톨)을 포함한다.
- [0157] 추가로, 제2 부분(조성물)의 상술된 부형제는 제1 회석제로서 통상적으로 만니톨(예를 들면, D-만니톨)을 포함한다.
- [0158] 추가로, 제2 부분(조성물)의 상술된 부형제는 통상적으로 제1 회석제인 만니톨 및 하나의 제2 회석제(예를 들면, 예비젤라틴화된 전분)를 포함한다.
- [0159] 추가로, 제2 부분(조성물)의 상술된 부형제는 결합제로서 통상적으로 코포비돈(코폴리비돈 또는 Kollidon VA64 로도 알려짐)을 포함한다.
- [0160] 추가로, 제2 부분(조성물)의 상술된 부형제는 붕해제로서 통상적으로 옥수수 전분(예를 들면, 메이즈(maize) 전분)을 포함한다.
- [0161] 추가로, 제2 부분(조성물)의 상술된 부형제는 윤활제 또는 부착방지제로서 통상적으로 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0162] 본 발명의 통상적인 제2 부분(조성물)은 리나글립틴, 제1 회석제인 만니톨, 제2 회석제인 예비젤라틴화된 전분, 결합제인 코포비돈, 붕해제인 옥수수 전분 및 윤활제인 마그네슘 스테아레이트를 함유하거나 이로 이루어진다.
- [0163] 따라서, 본 발명이 하나의 양태에서, 제2 부분(조성물)은 리나글립틴, 만니톨인 제1 회석제, 예비젤라틴화된 전분인 제2 회석제, 코포비돈인 결합제, 옥수수 전분인 붕해제, 및 마그네슘 스테아레이트인 윤활제를 포함한다.
- [0164] 본 발명의 또 다른 양태에서, 제2 부분(조성물)은 필수적으로 리나글립틴, 만니톨인 제1 회석제, 예비젤라틴화된 전분인 제2 회석제, 코포비돈인 결합제, 옥수수 전분인 붕해제, 및 마그네슘 스테아레이트인 윤활제로 이루어진다.
- [0165] 본 발명의 조성물은 활성 성분 리나글립틴을 0.1 내지 100mg의 용량 범위로 함유할 수 있다. 리나글립틴의 특정한 경구 투여 강도는 0.5mg, 1mg, 2.5mg, 5mg 및 10mg이다. 본 발명에서 리나글립틴의 더욱 특정한 경구 투여 강도는 2.5mg 및 5mg이다. 리나글립틴의 바람직한 경구 투여 강도는 5mg이다.
- [0166] 본 발명에 따른 제2 부분(조성물)은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다(%는 제2 부분 전체의 중량에 대한 것이다):
- [0167] 0.5 내지 20% 약제학적 활성 성분(특히, 리나글립틴),
- [0168] 40 내지 90% 하나 이상의 회석제,
- [0169] 0.5 내지 20% 하나 이상의 결합제,
- [0170] 0.5 내지 20% 하나 이상의 붕해제 및
- [0171] 0.1 내지 4% 하나 이상의 윤활제.
- [0172] 하기 범위가 바람직하다(%는 제2 부분 전체의 중량에 대한 것이다):
- [0173] 0.5 내지 10% 약제학적 활성 성분(특히, 리나글립틴),
- [0174] 50 내지 75% 회석제 1,
- [0175] 0 내지 15% 회석제 2,

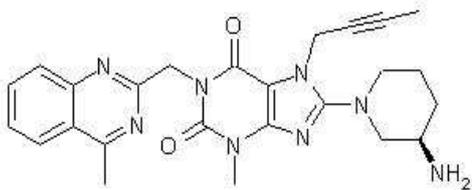
- [0176] 1 내지 15% 결합제,
- [0177] 1 내지 15% 붕해제 및
- [0178] 0.5 내지 3% 유효제.
- [0179] 하기 범위가 더욱 바람직하다(%는 제2 부분 전체의 중량에 대한 것이다):
- [0180] 0.5 내지 7% 약제학적 활성 성분(특히, 리나글립틴),
- [0181] 50 내지 75% 희석제 1,
- [0182] 5 내지 15% 희석제 2,
- [0183] 2 내지 4% 결합제,
- [0184] 8 내지 12% 붕해제 및
- [0185] 0.5 내지 2% 유효제.
- [0186] 본 발명의 리나글립틴-함유 제2 부분(조성물)을 제조하기 위해서, 과립물을, 예를 들면, 습윤 과립화 공정에 의해 제조할 수 있다. 활성 성분 및 부형제를 과립화 액체를 사용하여 과립화하기 위한 또 다른 방법은 유동층 과립화 또는 원 포트 과립화이다.
- [0187] 습윤 과립화 공정에서, 과립화 액체는 용매, 예를 들면, 물, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 아세톤 또는 이의 혼합물, 바람직하게는 정제수이며, 결합제, 예를 들면, 코포비돈을 함유한다. 용매는 최종 제품에 남지 않는 휘발성 성분이다. 활성 성분 리나글립틴 및 다른 부형제(예를 들면, 만니톨, 예비젤라틴화된 전분 및 옥수수 전분)를, 유효제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 제외하고, 예비혼합하고, 예를 들면, 고전단 과립화기를 사용하여 수성 과립화 액체로 과립화한다. 습윤 과립화 단계 이후, 임의의 습윤 체질 단계, 건조 및 과립의 건식 체질이 이어진다. 예를 들면, 이후, 유동층 건조기를 건조에 사용할 수 있다. 건조된 과립을 적합한 체를 통해 체질하여 리나글립틴 과립물을 생성한다. 건식 체질 후, 과립물을 임의로 적합한 블렌더에서 블렌딩한다. 유효제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 적합한 통상의 블렌더, 예를 들면, 프리 폴 블렌더에서 리나글립틴 과립물과 최종 블렌딩하여 리나글립틴 최종 블렌드를 생성한다.
- [0188] 정제 또는 정제 코어를 제조하기 위해, 최종 블렌드(들)를 정제로 압축시킨다. 캡슐을 제조하기 위해, 최종 블렌드(들)를 캡슐 내에 충전시킬 수 있다.
- [0189] 바람직하게는, 피오글리타존 최종 블렌드 및 리나글립틴 최종 블렌드를, 예를 들면, 표준 이중층 회전 정제 프레스를 사용하여 이중층 정제 코어로 함께 압축시킨다.
- [0190] 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 제조하는 방법은 최종 블렌드를 배합 또는 혼합하고 이중층 정제 코어로 압축하는 것을 추가로 포함할 수 있다.
- [0191] 이중층 정제 코어의 각각의 층의 개별 중량에 따라, 바람직하게는 더욱 큰 중량을 갖는 층이 제1 층으로 선택되고, 보다 적은 중량을 갖는 층이 제2 층으로 선택된다. 덜 바람직하게는, 층의 배향은 정반대이다. 제1 층 및 제2 층의 정제 층 중량이 동일한 경우, 더욱 용적이 큰 층이 바람직하게는 제1 층이고, 보다 용적이 작은 층이 바람직하게는 제2 층이다.
- [0192] 필름-코팅된 정제를 제조하기 위해서, 코팅 현탁액이 제조되며, 압축 정제 코어는 표준 필름 코터(예를 들면, 구멍 뚫린 팬 코터)를 사용하여 약 2 내지 4%, 바람직하게는 약 3%의 중량 증가가 되도록 코팅 현탁액으로 코팅된다. 필름 코팅 용매는 최종 제품에 남지 않는 휘발성 성분이다. 통상의 필름-코팅은 필름 코팅제, 가소제, 활택제 및 임의의 하나 이상의 색소 및 착색제를 포함한다. 예를 들면, 필름 코팅은 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 프로필렌 글리콜, 활석, 이산화티탄 및 임의로 산화철(예를 들면, 산화철 황색 및/또는 적색)을 포함할 수 있다.
- [0193] 달리, 본 발명의 필름-코팅된 정제를 제조하기 위해서, 필름 코팅 현탁액은 시판되는 필름 코팅 예비-혼합물, 예를 들면, Opadry™을 사용하여 제조된다(정성 및 정량적 조성에서 단일 필름 부형제를 사용하는 것과 동일할 수 있다). 필름-코트(coat)의 단일 성분들 또는 시판되는 예비-혼합물, 예를 들면, Opadry™을 필름-코팅 현탁액을 제조하기 위해 필름 코팅 용매, 바람직하게는 정제수에 실온에서 현탁 또는 용해시킨다.
- [0194] 가장 최적의 물리적 및 화학적 안정성을 달성하기 위해, 필름-코팅 공정은 최종 리나글립틴/피오글리타존 필름-

코팅된 정제의 잔류 습기가 0.5 내지 2.5중량%의 범위, 바람직하게는 0.7 내지 2.0 중량%의 범위, 더욱 바람직하게는 0.8 내지 1.5 중량%의 범위, 가장 바람직하게는 0.9 내지 1.4 중량%의 범위가 되도록 하는 방식으로 수행된다.

[0195] 본원에서 사용되는 용어 "리나글립틴"은 리나글립틴, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 용매화물 또는 이의 다형체 형태를 말한다. 결정형이 WO 2007/128721에 기재되어 있다. 바람직한 결정형은 본원에 기술되는 다형체 A 및 B이다. 특히, 리나글립틴은 유리 염기 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴이다. 리나글립틴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 리나글립틴이 바람직하다. 리나글립틴의 제조 방법이, 예를 들면, 특허 출원 WO 2004/018468 및 WO 2006/048427에 기재되어 있다.

[0196] 리나글립틴은, 본 발명에 따라 피오글리타존과 병용하여 사용하는 경우, 탁월한 효능 및 장기간의 지속 효과를 유리한 약리학적 특성, 수용체 선택성 및 유리한 부작용 프로파일과 조합하거나 예기치 못한 치료적 이점 또는 개선을 초래하므로, 구조적으로 비슷한 DPP-4 억제제와 구별된다.

[0197] 1-[(4-메틸-퀴나졸린-2-일)메틸]-3-메틸-7-(2-부틴-1-일)-8-(3-(R)-아미노-피페리딘-1-일)-크산틴(리나글립틴)은 하기 화학식을 갖는다:



[0198]

[0199] 본원에서 사용되는 용어 "피오글리타존"은 피오글리타존, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 수화물 또는 용매화물 또는 이의 다형체 형태를 말한다.

[0200] 피오글리타존의 염의 바람직한 예는 염산과의 염을 포함한다. 피오글리타존 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 피오글리타존 하이드로클로라이드가 바람직하다. 피오글리타존 하이드로클로라이드의 바람직한 결정형은, 예를 들면, WO 03/026586에서, 형태 I로서 정의되는 결정형(다형체)이다.

[0201] 바람직한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물, 투여형 또는 정제는 리나글립틴을 5mg의 양으로 함유하고, 피오글리타존을 15mg, 30mg 또는 45mg의 양으로 함유한다.

[0202] 추가의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물, 투여형 또는 정제는 리나글립틴을 2.5mg의 양으로 함유하고, 피오글리타존을 15mg, 30mg 또는 45mg의 양으로 함유한다.

[0203] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적 투여형에서, 약제학적 활성 성분은 바람직하게는 각각의 약제학적 활성 성분 입자의 90% 이상이 용적에 의한 분포와 관련하여 200 μm 보다 작은 입자 크기, 즉 X90 < 200 μm를 갖도록 입자 크기 분포를 가질 수 있다.

[0204] 특히, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적 투여형에 사용하기 위해, 리나글립틴, 예를 들면, 이의 결정형은 바람직하게는 각각의 약제학적 활성 성분의 90% 이상이 200 μm 보다 작은 입자 크기, 즉 X90 < 200 μm, 더욱 바람직하게는 X90 ≤ 150 μm를 갖도록 (용적에 의한) 입자 크기 분포를 갖는다. 더욱 바람직하게는, 입자 크기 분포는 X90 ≤ 100 μm, 더욱더 바람직하게는 X90 ≤ 75 μm이다. 또한, 입자 크기 분포는 바람직하게는 X90 > 0.1 μm, 더욱 바람직하게는 X90 ≥ 1 μm, 가장 바람직하게는 X90 ≥ 5 μm이다. 따라서, 바람직한 입자 크기 분포는 0.1 μm < X90 < 200 μm, 특히 0.1 μm < X90 ≤ 150 μm, 더욱 바람직하게는 1 μm ≤ X90 ≤ 150 μm, 더욱더 바람직하게는 5 μm ≤ X90 ≤ 100 μm이다. 리나글립틴의 입자 크기 분포의 바람직한 예는 X90 ≤ 50 μm 또는 10 μm ≤ X90 ≤ 50 μm이다.

[0205] 또한, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적 투여형에 사용하기 위해, 리나글립틴, 예를 들면, 이의 결정형은 바람직하게는 X50 ≤ 90 μm, 더욱 바람직하게는 X50 ≤ 75 μm, 더욱더 바람직하게는 X50 ≤ 50 μm, 가장 바람직하게는 X50 ≤ 40 μm가 되도록 (용적에 의한) 입자 크기 분포를 갖는다. 또한, 입자 크기 분포는 바람직하게는 X50 ≥ 0.1 μm, 더욱 바람직하게는 X50 ≥ 0.5 μm, 더욱더 바람직하게는 X50 ≥ 4 μm이다. 따라서, 바람직한 입자 크기 분포는 0.1 μm ≤ X50 ≤ 90 μm, 특히 0.5 μm ≤ X50 ≤ 75 μm, 더욱 바람직하게는 4 μm ≤ X50 ≤ 75 μm, 더욱더 바람직하게는 4 μm ≤ X50 ≤ 50 μm이다. 바람직한 예는 8 μm ≤ X50 ≤ 40 μm이다.

- [0206] 또한, 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적 투여형에 사용하기 위해, 리나글립틴, 예를 들면, 이의 결정형은 바람직하게는 $X_{10} \geq 0.05 \mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $X_{10} \geq 0.1 \mu\text{m}$, 더욱더 바람직하게는 $X_{10} \geq 0.5 \mu\text{m}$ 가 되도록 (용적에 의한) 입자 크기 분포를 갖는다.
- [0207] 본 발명에 따른 약제학적 조성물 및 약제학적 투여형에 사용하기 위해, 피오글리타존(특히, 피오글리타존 하이드로클로라이드), 예를 들면, 이의 결정형은 분쇄되지 않거나, 분쇄되거나(예를 들면, 페그 밀(peg mill)을 사용하여 분쇄), 미분될 수 있다. 분쇄된 피오글리타존 하이드로클로라이드는, 하나의 양태에서, 각각의 약제학적 활성 성분의 90% 이상이 $100 \mu\text{m}$ 보다 작은 입자 크기, 즉 $X_{90} < 100 \mu\text{m}$ 를 갖고, 임의로 X_{50} 이 20 내지 $60 \mu\text{m}$ 이고, 또한 임의로 X_{10} 이 5 내지 $10 \mu\text{m}$ 가 되도록 (용적에 의한) 입자 크기 분포를 가질 수 있다. 분쇄되지 않은 피오글리타존 하이드로클로라이드는 각각의 약제학적 활성 성분의 98% 이상이 $250 \mu\text{m}$ 보다 작은 입자 크기, 즉 $X_{98} < 250 \mu\text{m}$ 를 갖고, 임의로 $X_{90} < 200 \mu\text{m}$ (예를 들면, 150 내지 $190 \mu\text{m}$)이고, 또한 임의로 $X_{50} < 100 \mu\text{m}$ (예를 들면, 70 내지 $90 \mu\text{m}$)이고, 또한 임의로 X_{10} 이 15 내지 $20 \mu\text{m}$ 가 되도록 (용적에 의한) 입자 크기 분포를 가질 수 있다. 또 다른 양태에서, 피오글리타존 하이드로클로라이드의 중간 크기는 바람직하게는 1 내지 $50 \mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 2 내지 $30 \mu\text{m}$, 예를 들면, 2 내지 $25 \mu\text{m}$ 또는 2 내지 $15 \mu\text{m}$ (예를 들면, 약 $13 \mu\text{m}$)이다.
- [0208] 추가의 양태에서, 피오글리타존 HCl의 입자 크기 분포는 하기 범위가 더욱 바람직하다:
- [0209] 분쇄되지 않은 피오글리타존 하이드로클로라이드는 각각의 약제학적 활성 성분의 98% 이상이 $450 \mu\text{m}$ 보다 작은 입자 크기, 즉 $X_{98} < 450 \mu\text{m}$ 를 갖고, 임의로 $X_{90} < 300 \mu\text{m}$ (예를 들면, $1 \mu\text{m} < X_{90} < 300 \mu\text{m}$)이고, 또한 임의로 $X_{50} < 120 \mu\text{m}$ (예를 들면, $1 \mu\text{m} < X_{50} < 120 \mu\text{m}$)이고, 또한 임의로 $X_{10} < 50 \mu\text{m}$ (예를 들면, $0.1 \mu\text{m} < X_{10} < 50 \mu\text{m}$, 예를 들면, 15 내지 $20 \mu\text{m}$)가 되도록 (용적에 의한) 입자 크기 분포를 가질 수 있다.
- [0210] 전술되거나 후술되는 만니톨은 바람직하게는 D-만니톨(바람직하게는 베타-D형체 형태)이고, 바람직하게는 (습윤)과립화에 적합한 작은 입자 크기를 갖는 등급을 갖는다. 바람직하게는, 전술되거나 후술되는 만니톨은 미세 분말화된다. 본 발명의 피오글리타존-함유 제1 부분(조성물)에서, 만니톨은 결정 분말(예를 들면, Pearlitol 25C™)이거나, 분쇄되거나(예를 들면, 페그 밀로 분쇄되거나), 직접적으로 압축가능한 등급(예를 들면, Pearlitol SD200™)일 수 있다. 제1 부분의 만니톨은 약 $10 \mu\text{m}$ 내지 약 $180 \mu\text{m}$, 특히 약 $20 \mu\text{m}$ 내지 약 $40 \mu\text{m}$ 의 평균 입자 직경을 가질 수 있다.
- [0211] 전술되거나 후술되는 예비젤라틴화된 전분은 바람직하게는 전분 과립 전부 또는 일부가 터지도록 화학적으로 및/또는 기계적으로 처리된 전분(예를 들면, 메이즈(옥수수), 감자 또는 쌀 전분)이다. 특히, 부분적으로 예비젤라틴화된 전분이 언급된다. 예를 들면, 전분 1500™(Colorcon)이다.
- [0212] 전술되거나 후술되는 코포비돈은 바람직하게는 비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합물(copolymerisate), 바람직하게는 분자량이 약 45000 내지 약 70000인 비닐피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합물이다. 예를 들면, Polyvidon VA 64 또는 Kollidon™ VA 64(BASF)이다.
- [0213] 전술되거나 후술되는 크로스포비돈은 바람직하게는 PVP의 가교되고 수불용성인 형태이다. 예를 들면, Kollidon™ CL-SF(BASF)이다.
- [0214] 전술되거나 후술되는 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 예는 PRUV™이다.
- [0215] 전술되거나 후술되는 셀룰로즈는 통상적으로 결정질 셀룰로즈, 바람직하게는 미세결정질 셀룰로즈이다. 예를 들면, MCC 101이다.
- [0216] 전술되거나 후술되는 옥수수 전분은 바람직하게는 천연 전분이다. 예를 들면, 옥수수 전분(엑스트라 화이트)(Roquette)이다.
- [0217] 약제학적 조성물(또는 제형)은 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 분배를 위한 제품은 적합한 형태에 약제학적 조성물을 함유하는 용기를 포함한다. 정제는 통상적으로 용이한 취급, 분배 및 저장을 위해 그리고 저장하는 동안 환경과 장기간 접촉 시 조성물의 적합한 안정성을 확보하기 위해 적합한 일차 패키지에 포장된다. 정제를 위한 일차 용기는 병 또는 블리스터 팩일 수 있다.
- [0218] 적합한 병은 유리 또는 중합체(바람직하게는, 폴리프로필렌(PP) 또는 고밀도 폴리에틸렌(HD-PE))로 제조되고, 스크류 캡(screw cap)으로 밀봉될 수 있다. 스크류 캡에는 어린이에 의한 내용물 접근을 막거나 방해하기 위해 어린이에게 안전한 안전 밀폐(child resistant safety closure)(예를 들면, 프레스-앤드-트위스트 밀폐(press-and-twist closure))가 제공될 수 있다. 필요한 경우(예를 들면, 고습 영역에서), 건조제(예를 들면, 벤토나이트 점토, 분자체 또는 바람직하게는 실리카겔)의 추가적 사용에 의해 포장된 조성물의 저장 수명을 연장시킬 수

있다.

- [0219] 적합한 블리스터 팩은 (정제에 의해 깨질 수 있는) 상단 호일 및 (정제들을 위한 포켓들을 함유하는) 하단부를 포함하거나 이로 형성된다. 상단 호일은 안쪽면(밀봉면) 상에서 열-밀봉 중합체 층으로 피복되는 금속 호일, 특히 알루미늄 또는 알루미늄 합금 호일(예를 들면, 두께 20 μm 내지 45 μm, 바람직하게는 20 μm 내지 25 μm)을 함유할 수 있다. 하단부는 폴리(비닐리덴 클로라이드)(PVDC)로 피복된 다층 중합체 호일(예를 들면, 폴리(비닐 클로라이드))(PVC); 또는 폴리(클로로트리플루오로에틸렌)(PCTFE)로 적층된 PVC 호일 또는 다층 중합체-금속-중합체 호일(예를 들면, 저온-형성가능한 적층 PVC/알루미늄/폴리아미드 조성물)을 함유할 수 있다.
- [0220] 특히 뜨겁고 습한 기후 조건 하에서 오랜 저장 기간을 보장하기 위해, 다층 중합체-금속-중합체 호일(예를 들면, 적층 폴리에틸렌/알루미늄/폴리에스테르 조성)로 이루어진 추가의 겹포장 또는 파우치를 블리스터 팩에 대해 사용할 수 있다. 이러한 파우치 패키지에서의 보충적 건조제(예를 들면, 벤토나이트 점토, 분자체 또는 바람직하게는 실리카겔)가 이러한 가혹한 조건 하에서조차 저장 수명을 연장시킬 수 있다.
- [0221] 제품은 치료제의 시판 패키지에 통상적으로 포함되는 설명서를 일컫는 라벨 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있으며, 이는 징후, 사용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 이러한 치료제의 사용에 관한 경고에 대한 정보를 함유할 수 있다. 하나의 양태에서, 라벨 또는 패키지 삽입물은 조성물이 본원에서 기술된 임의의 목적으로 사용될 수 있다는 것을 나타낸다.
- [0222] 본 발명에 따른 피오글리타존 및 리나글립틴의 약제학적 병용물은
- [0223] 항고혈당제로 이전에 치료되지 않은 제2형 당뇨병 환자, 또는
- [0224] 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온(예를 들면, 피오글리타존), 글리나이드, 알파-글루코시다제 차단제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체 중에서 선택되는 1개 또는 2개의 통상의 항고혈당제를 사용한 치료에도 불구하고 불충분한 혈당 조절을 갖는 제2형 당뇨병 환자에서,
- [0225] 임의로 하나 이상의 다른 활성 물질과 병용하여, 대사 질환, 특히 제2형 당뇨병, 비만 및 이와 관련된 병태(예를 들면, 당뇨 합병증)를 치료 및/또는 예방(진행을 늦추고/늦추거나 발병을 지연시키는 것을 포함)하는데 사용하기에 적합하다.
- [0226] 일 양태에서, 본 발명은 피오글리타존 단독으로의 치료에도 불구하고 불충분한 혈당 조절을 갖는 제2형 당뇨병 환자에서 대사 질환, 특히 제2형 당뇨병, 비만 및 이와 관련된 병태(예를 들면, 당뇨 합병증)를 치료 및/또는 예방(진행을 늦추고/늦추거나 발병을 지연시키는 것을 포함)하는데 사용하기 위한 본 발명에 따른 피오글리타존과 리나글립틴의 약제학적 조성물 또는 병용물에 관한 것이다.
- [0227] 추가의 양태에서, 본 발명은 피오글리타존과 메트포르민으로의 이중 병용 치료에도 불구하고 불충분한 혈당 조절을 갖는 제2형 당뇨병 환자에서 대사 질환, 특히 제2형 당뇨병, 비만 및 이와 관련된 병태(예를 들면, 당뇨 합병증)를 치료 및/또는 예방(진행을 늦추고/늦추거나 발병을 지연시키는 것을 포함)하는데 있어서 메트포르민과 병용하여 사용하기 위한 본 발명에 따른 피오글리타존과 리나글립틴의 약제학적 조성물 또는 병용물에 관한 것이다.
- [0228] 추가의 양태에서, 본 발명은 약물 경험이 없는(drug-naive) 제2형 당뇨병 환자에서 대사 질환, 특히 제2형 당뇨병, 비만 및 이와 관련된 병태(예를 들면, 당뇨 합병증)를 치료 및/또는 예방(진행을 늦추고/늦추거나 발병을 지연시키는 것을 포함)하는데 사용하기 위한 본 발명에 따른 피오글리타존과 리나글립틴의 약제학적 조성물 또는 병용물에 관한 것이다.
- [0229] 추가의 양태에서, 본 발명은 메타포르민 치료가, 예를 들면, 메트포르민에 대한 불내약성 또는 금기 때문에 부적합한 제2형 당뇨병 환자(예를 들면, 위장 부작용 또는 락트산산중독의 위험이 있는 환자, 예를 들면, 신장 손상된 또는 노인 환자)에서 대사 질환, 특히 제2형 당뇨병, 비만 및 이와 관련된 병태(예를 들면, 당뇨 합병증)를 치료 및/또는 예방(진행을 늦추고/늦추거나 발병을 지연시키는 것을 포함)하는데 사용하기 위한 본 발명에 따른 피오글리타존과 리나글립틴의 약제학적 조성물 또는 병용물에 관한 것이다.
- [0230] 또한, 본 발명은 임의로 하나 이상의 다른 치료 물질(예를 들면, 메트포르민, 설폰닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리나이드, 알파-글루코시다제 차단제, GLP-1 또는 GLP-1 동족체 및 인슐린 또는 인슐린 동족체 중에서 선택되는 치료 물질)과 병용하여, 치료가 필요한 환자(예를 들면, 본원에서 기술되는 환자, 특히 제2형 당뇨병 환자)에서 하기 방법들 중 하나 이상에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 피오글리타존과 리나글립틴의 약제학적 조성

물 또는 병용물에 관한 것이다:

- [0231] - 대사 장애 또는 질환, 예를 들면, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성(IGT), 손상된 공복 혈액 글루코즈(IFG), 고혈당, 식후 고혈당, 흡수후 고혈당, 과체중, 비만, 이상지질혈증, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 죽상동맥경화증, 내피 기능이상, 골다공증, 만성 전신 염증, 비알콜성 지방간 질환(NAFLD), 망막병, 신경병, 신장병, 다낭성 난소 증후군 및/또는 대사 증후군을 예방하거나, 이의 진행을 늦추거나, 지연시키거나, 치료하는 방법;
- [0232] - 혈당 조절을 개선 및/또는 유지하고/하거나 공복 혈장 글루코즈, 식후 혈장 글루코즈, 흡수후 혈장 글루코즈 및/또는 글리코실화된 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법;
- [0233] - 당뇨병 전기, 손상된 글루코즈 내성(IGT), 손상된 공복 혈당(IFG), 인슐린 내성 및/또는 대사 증후군으로부터 제2형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 늦추거나, 지연시키거나 역전시키는 방법;
- [0234] - 당뇨병 합병증, 예를 들면, 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들면, 신장병, 미세알부민뇨증 또는 거대알부민뇨증, 단백뇨, 망막병, 백내장, 신경병, 학습 또는 기억 손상, 신경퇴행성 또는 인지 장애, 심장- 또는 뇌혈관 질환, 조직 허혈, 당뇨병 발 또는 궤양, 죽상동맥경화증, 고혈압, 내피 기능이상, 심근경색, 급성 관상동맥 증후군, 불안정한 협심증, 안정한 협심증, 말초 동맥 폐쇄 질환, 심근병증, 심부전, 심박 장애, 혈관 재협착 및/또는 뇌졸중을 예방하거나, 이의 위험을 감소시키거나, 이의 진행을 늦추거나, 지연시키거나, 치료하는 방법;
- [0235] - 체중 및/또는 체지방을 감소시키거나, 체중 및/또는 체지방 증가를 예방하거나, 체중 및/또는 체지방 감소를 촉진시키는 방법;
- [0236] - 췌장 베타 세포의 퇴행 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 감퇴를 예방하거나, 늦추거나, 지연시키거나, 치료하는 방법 및/또는 췌장 베타 세포의 기능을 개선, 보존 및/또는 회복하는 방법 및/또는 췌장 인슐린 분비를 자극 및/또는 회복 또는 보호하는 방법;
- [0237] - 간 지방증, 비알콜성 지방간염(NASH) 및/또는 간 섬유증을 포함하는 비알콜성 지방간 질환(NAFLD)을 예방하거나, 늦추거나, 지연시키거나, 치료하는(예를 들면, 간 지방증, (간) 염증 및/또는 간 지방의 비정상적 축적을 예방하거나, 진행을 늦추거나, 지연시키거나, 악화시키거나 치료하거나, 역전시키는) 방법;
- [0238] - 통상의 항당뇨 단독 요법 또는 병용 요법이 실패한 제2형 당뇨병을 예방하거나, 이의 진행을 늦추거나, 지연시키거나, 치료하는 방법;
- [0239] - 적당한 치료 효과에 필요한 통상의 항당뇨약의 용량을 감소시키는 방법;
- [0240] - 통상의 항당뇨약과 연관된 부작용(예를 들면, 저혈당)의 위험을 감소시키는 방법; 및/또는
- [0241] - 인슐린 민감성을 유지 및/또는 개선하고/하거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 내성을 치료 또는 예방하는 방법.
- [0242] 또한, 본 발명은 (예를 들면, 손상된 eGFR 및/또는 손상된 크레아티닌 청소, 예를 들면, 약하거나 중증이거나 심각한 신장 손상으로 진단되거나, 또는 최종 단계 신장 질환으로서) 신장이 손상된 것으로 진단된 제2형 당뇨병 환자 및/또는 신장 합병증으로 전개될 위험이 있는 환자, 예를 들면, 당뇨병성 신장병(만성 및 진행성 신부전, 알부민뇨증 및/또는 단백뇨를 포함)의 위험을 갖거나 위험이 있는 제2형 당뇨병 환자에서 사용하기 위한 본 발명에 따른 약제학적 조성물 또는 병용물에 관한 것이다.
- [0243] 리나글립틴의 용량은 경구 투여되는 경우 1일 0.5mg 내지 10mg/환자, 바람직하게는 1일 2.5mg 내지 10mg 또는 1mg 내지 5mg/환자이다.
- [0244] 예를 들면, 1일 5mg의 리나글립틴 경구 용량은 1일 1회 투여 요법(즉, 1일 1회 5mg 리나글립틴) 또는 1일 2회 투여 요법(즉, 1일 2회 2.5mg의 리나글립틴)으로 투여될 수 있다.
- [0245] 또한, 본 발명은 제2형 당뇨병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명 따른 약제학적 조성물에 관한 것으로, 상기 방법은 유효량의 활성 성분(예를 들면, 5mg/15mg, 5mg/30mg 또는 5mg/45mg의 리나글립틴/피오글리타존)을 함유하는 상기 조성물을 바람직하게는 제2형 당뇨병의 치료가 필요한 환자에게 1일 1회 경구 투여하는 것을 포함한다.
- [0246] 본 발명은 본원에 기술된 특정 양태에 의해 범위가 제한되지 않는다. 본원에 기술된 것에 추가하여 본 발명의 다양한 변형이 본원의 기술로부터 당업자에게 자명할 수 있다. 이러한 변형을 첨부된 특허청구범위의 범위에

포함시키고자 한다.

[0247] 본원에 인용된 모든 특허 출원은 이의 전문이 참조로 본원에 인용된다.

[0248] 본 발명의 추가의 양태, 특징 및 이점이 하기 실시예로부터 자명해질 수 있다. 하기 실시예는 본 발명을 제한함이 없이 본 발명의 본질을 예로써 설명하는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0249] 실시예

[0250] 1a. BI 1356 + 피오글리타존 HCl FDC 5/15mg 이중층 정제의 조성

물질	상대 질량 %	mg/투여 단위
피오글리타존 HCl	4.5917	16.530
만니톨	32.4083	116.670
미세결정질 셀룰로즈	10.0000	36.000
코포비돈	1.0000	3.600
크로스포비돈	1.0000	3.600
나트륨 스테아릴 푸마레이트	1.0000	3.600
피오글리타존 층의 합		180.000
리나글립틴	1.3889	5.000
만니톨	36.3611	130.900
예비젤라틴화된 전분	5.0000	18.000
메이즈 전분	5.0000	18.000
코포비돈	1.5000	5.400
마그네슘 스테아레이트	0.7500	2.700
리나글립틴 층의 합		180.000
정제 코어 합	100.000	360.000
하이드록시프로필메틸셀룰로즈	50.000	5.000
프로필렌 글리콜	5.000	0.500
이산화티탄	24.000	2.400
활석	20.000	2.000
산화철, 황색	1.000	0.100
산화철, 적색	-	-
정제수		
코팅 합	100.000	10.000
필름 정제 합		370.0

[0251]

[0252] 1b. BI 1356 + 피오글리타존 HCl FDC 5/30mg 이중층 정제의 조성

물질	상대 질량 %	mg/투여 단위
피오글리타존 HCl	9.1833	33.0600
만니톨	27.8167	100.1400
미세결정질 셀룰로즈	10.0000	36.0000
코포비돈	1.0000	3.6000
크로스포비돈	1.5000	5.4000
나트륨 스테아릴 푸마레이트	1.5000	5.4000
피오글리타존 층의 합		180.0000
리나글립틴	1.3889	5.0000
만니톨	36.3611	130.9000
에비젤라틴화된 전분	5.0000	18.0000
메이즈 전분	5.0000	18.0000
코포비돈	1.5000	5.4000
마그네슘 스테아레이트	0.7500	2.7000
리나글립틴 층의 합		180.0000
정제 코어 합	100.0000	360.0000
하이드록시프로필메틸셀룰로즈	50.0000	5.0000
프로필렌 글리콜	5.0000	0.5000
이산화티탄	21.0000	2.1000
활석	20.0000	2.0000
산화철, 황색	3.7500	0.3750
산화철, 적색	0.2500	0.0250
정제수		
코팅 합	100.0000	10.0000
필름 정제 합		370.0000

[0253]

[0254] c. BI 1356 + 피오글리타존 HCl FDC 5/45mg 이중층 정제의 조성

물질	상대 질량 %	mg/투여 단위
피오글리타존 HCl	11.0200	49.5900
만니톨	33.3800	150.2100
미세결정질 셀룰로즈	12.0000	54.0000
코포비돈	1.2000	5.4000
크로스포비돈	1.2000	5.4000
나트륨 스테아릴 푸마레이트	1.2000	5.4000
피오글리타존 층의 합		270.0000
리나글립틴	1.1111	5.0000
만니톨	29.0889	130.9000
에비젤라틴화된 전분	4.0000	18.0000
메이즈 전분	4.0000	18.0000
코포비돈	1.2000	5.4000
마그네슘 스테아레이트	0.6000	2.7000
리나글립틴 층의 합		180.0000
정제 코어 합	100.0000	450.0000
하이드록시프로필메틸셀룰로즈	50.0000	6.0000
프로필렌 글리콜	5.0000	0.6000
이산화티탄	21.0000	2.5200
활석	20.0000	2.4000
산화철, 황색	2.0000	0.2400
산화철, 적색	2.0000	0.2400
정제수		
코팅 합	100.0000	12.0000
필름 정제 합		462.0000

[0255]

[0256] 1a'. BI 1356 + 피오글리타존 HCl FDC 5/15mg 이중층 정제의 다른 조성

물질	mg / 투여 단위 5/15 mg 정제
피오글리타존 HCl	16.53
만니톨	50.07
미세결정질 셀룰로즈	18.00
코포비돈	1.80
크로스포비돈	1.80
나트륨 스테아릴 푸마레이트	1.80
피오글리타존 층의 합	90.00
리나글립틴	5.00
만니톨	130.90
예비젤라틴화된 전분	18.00
메이즈 전분	18.00
코포비돈	5.40
마그네슘 스테아레이트	2.70
리나글립틴 층의 합	180.00
정제 코어 합	270.00
하이드록시프로필메틸셀룰로즈	4.00
프로펠렌 글리콜	0.40
이산화탄	1.99
활석	1.60
산화철, 황색	0.01
산화철, 적색	-
정제수	
코팅 합	8.00
필름 정제 합	278.0

[0257]

[0258] 1". BI 1356 + 피오글리타존 FDC 이중층 정제의 다른 조성

[0259] 정성 및 정량적 조성:

투여 강도 리나글립틴/피오글리타존	5mg/15mg		5mg/30mg		5mg/45mg	
	[mg/필름- 코팅된 정제	(%)	[mg/필름- 코팅된 정제	(%)	[mg/필름- 코팅된 정제	(%)
리나글립틴	5.0000	2.7778	5.0000	2.7778	5.0000	2.7778
만니톨	130.9000	72.7222	130.9000	72.7222	130.9000	72.7222
에비젤라틴화된 전분	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000
메이즈 전분	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000	18.0000	10.0000
코포비돈	5.4000	3.0000	5.4000	3.0000	5.4000	3.0000
마그네슘 스테아레이트	2.7000	1.5000	2.7000	1.5000	2.7000	1.5000
리나글립틴 총의 소계	180.0000	100.0000	180.0000	100.0000	180.0000	100.0000
피오글리타존 하이드로클로라이드	16.5300	18.3667	33.0600	18.3667	49.5900	18.3667
만니톨	50.0700	55.6333	100.1400	55.6333	150.2100	55.6333
미세결정질 셀룰로즈	18.0000	20.0000	36.0000	20.0000	54.0000	20.0000
코포비돈	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
크로스코포비돈	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
나트륨 스테아릴 푸마레이트	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
피오글리타존 총의 소계	90.0000	100.0000	180.0000	100.0000	270.0000	100.0000
Opadry 옐로우	8.0000	100.0000	-	-	-	-
Opadry 오렌지	-	-	10.0000	100.0000	-	-
Opadry 핑크	-	-	-	-	12.0000	100.0000
필름코트 소계	8.0000	100.0000	10.0000	100.0000	12.0000	100.0000
필름-코팅된 정제의 총 중량	278.0000	100.0000	370.0000	100.0000	462.0000	100.0000

[0260]

[0261] 리나글립틴/피오글리타존 필름-코팅된 정제를 위한 Opadry® 옐로우, Opadry® 오렌지 및 Opadry® 핑크 필름 코트의 정성 및 정량적 조성:

성분	정량 [% w/w]			기능
	Opadry® 옐로우	Opadry® 오렌지	Opadry® 핑크	
하이프로멜로즈 2910	50.0000	50.0000	50.0000	필름-형성제
이산화티탄	24.8500	21.0000	21.0000	안료
활석	20.0000	20.0000	20.0000	접착방지제
프로필렌 글리콜	5.0000	5.0000	5.0000	가소제
산화철, 황색	0.1500	3.7500	2.0000	안료
산화철, 적색	- - -	0.2500	2.0000	안료
합계	100.0000	100.0000	100.0000	- - -

[0262]

[0263] 예시적 조성물의 제조 공정:

[0264] a) 리나글립틴 최종 블렌드:

[0265] i.) 리나글립틴 최종 블렌드를 위한 과립화 액체(단계 1):

[0266] 코포비돈을 정제수에 분배한다.

- [0267] ii.) 리나글립틴 최종 블렌드를 위한 과립화(단계 2):
- [0268] 만니톨, 전분, 예비젤라틴화된 및 메이즈 전분을 적합한 스크린을 통해 스크리닝하고, 적합한 고전단 믹서에서 임의로 적합한 스크린을 통해 스크리닝된 리나글립틴과 함께 예비혼합한다.
- [0269] 달리는, 만니톨, 예비젤라틴화된 전분, 메이즈 전분 및 리나글립틴을 적합한 스크린을 통해 스크리닝하고, 적합한 고전단 믹서에서 예비혼합한다.
- [0270] 바람직하게는, 스크리닝 기계를 과립화에 직접적으로 연결시키고, 물질들을 과립화기 내로 직접적으로 스크리닝한다. 임의로, 과립화기 내로 물질들을 전달하는 것과 스크리닝하는 단계를 스크린을 거쳐 과립화기 내로 진공 전달함으로써 조합한다. 어떠한 경우이든, 리나글립틴은 바람직하게는 다른 부형제들 사이에, 덜 바람직하게는 부형제 전 또는 후에 스크리닝된다.
- [0271] 예비-혼합물을 과립화 액체로 습윤시키고 적합한 고전단 믹서를 사용하여 과립화한다. 습윤 과립물을 임의로 적합한 스크린을 통해 습식 스크리닝한다. 이어서, 습윤 과립물을 유동층 건조기에서 건조시키고, 연속해서 적합한 스크린을 통해 스크리닝하며, 임의로 스크리닝된 과립물을 적합한 프리 폴 블렌더에서 블렌딩할 수 있다.
- [0272] 달리는, 스크리닝 단계를 건조 동안 수행하며, 이를 위해 건조 공정을 멈추고 스크리닝 후 계속한다. 이어서, 건조된 과립을 임의로 2회 스크리닝하고 이어서 프리 폴 블렌더와 같은 적합한 블렌더에서 임의의 블렌딩 단계를 수행한다.
- [0273] iii.) 리나글립틴 최종 블렌드(단계 3):
- [0274] 리나글립틴 최종 블렌드를 위해, 임의로 전체 리나글립틴 과립 배치들의 일부 또는 다수를 약물 제품의 품질 및 제조역량(manufacturability)에 영향을 끼치지 않으면서 배합한다.
- [0275] 예비스크리닝된 마그네슘 스테아레이트를, 스크리닝되고 임의로 블렌딩된 과립물에 가한 후, 적합한 프리 폴 블렌더에서 최종 블렌딩을 수행한다.
- [0276] b) 피오글리타존 최종 블렌드:
- [0277] i.) 피오글리타존 최종 블렌드를 위한 과립화 액체(단계 4):
- [0278] 코포비돈을 정제수에 분배한다.
- [0279] ii.) 피오글리타존 최종 블렌드를 위한 과립물(단계 5):
- [0280] 피오글리타존 하이드로클로라이드, 만니톨 및 셀룰로즈(미세결정질; 예를 들면, 이의 일부량 또는 전체량)를 적합한 스크린을 통해 스크리닝하고, 적합한 고전단 믹서에서 예비혼합한다. 예비-혼합물을 과립화 액체로 습윤시키고, 적합한 고전단 믹서를 사용하여 과립화한다. 습윤 과립물을 임의로 적합한 스크린을 통해 습식 스크리닝한다. 이어서, 습윤 과립물을 유동층 건조기에서 건조시킨 후, 연속해서 적합한 스크린을 통해 스크리닝하며, 이어서 스크리닝된 과립물을 적합한 프리 폴 블렌더에서 블렌딩할 수 있다.
- [0281] iii.) 피오글리타존 최종 블렌드(단계 6):
- [0282] 피오글리타존 최종 블렌드를 위해, 임의로 전체 피오글리타존 과립 배치들의 일부 또는 다수를 약물 제품의 품질 및 제조역량에 영향을 끼치지 않으면서 배합한다.
- [0283] 피오글리타존 최종 블렌드를 수득하기 위해:
- [0284] 변형 1: 크로스포비돈 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 예비블렌딩하고, 스크리닝하며, 연속해서 스크리닝된 피오글리타존 과립물과 배합하여 최종 블렌딩을 수행하거나;
- [0285] 변형 2: 셀룰로즈(미세결정질; 예를 들면, 이의 잔여부분), 크로스포비돈 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 예비블렌딩하고, 스크리닝하며, 연속해서 스크리닝된 피오글리타존 과립물과 배합하여 최종 블렌딩을 수행하거나;
- [0286] 변형 3: 셀룰로즈(미세결정질; 예를 들면, 이의 잔여부분), 크로스포비돈 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 스크리닝되고 임의로 블렌딩된 피오글리타존 과립물과 배합하여 블렌딩 단계를 수행한다. 이어서, 블렌드를 스크리닝하고 최종 블렌딩을 수행한다.
- [0287] 모든 스크리닝 및 예비-블렌딩/최종-블렌딩 공정 단계들을 각각 적합한 스크린 및 적합한 프리 폴 블렌더를 사

용하여 수행한다.

[0288] 임의로, 미세결정질 셀룰로즈의 일부(예를 들면, 이의 총량의 30 내지 40%, 예를 들면, 약 34%)가 피오글리타존 과립물에 존재하고, 이의 잔여부분(예를 들면, 이의 총량의 60 내지 70%, 예를 들면, 약 66%)이 최종 블렌드의 과립의 분획에 존재할 수 있다. 과립내 미세결정질 셀룰로즈 대 과립의 미세결정질 셀룰로즈의 비율은 약 1:4 내지 약 1:1, 바람직하게는 약 1:3 내지 약 1:1, 더욱 바람직하게는 약 1:2.5 내지 약 1.15, 더욱더 바람직하게는 약 3:7 내지 약 4:6, 가장 바람직하게는 약 1:2일 수 있다.

[0289] c) 리나글립틴/피오글리타존 이중층 정제 코어(단계 7):

[0290] 피오글리타존 최종 블렌드 및 리나글립틴 최종 블렌드를 표준 이중층 회전 정제 프레스를 사용하여 이중층 정제 코어로 압축시킨다.

[0291] d) 필름 코팅 현탁액(단계 8):

[0292] 하이프로멜로즈(HPMC), 활석, 프로필렌 글리콜, 이산화티탄, 산화철 황색 및/또는, 투여 강도에 따라, 산화철 적색을 정제수에 분배시켜 수성 필름-코팅 현탁액을 수득하거나, 달리는 동일한 정성 및 정량 조성의 시판되는 예비혼합물, 예를 들면, Opadry®를 단일 필름 성분들 대신 사용한다. 투여 강도에 따라, Opadry® 옐로우, Opadry® 오렌지 또는 Opadry® 핑크를 정제수에 분산시켜 수성 필름-코팅 현탁액을 수득한다).

[0293] e) 리나글립틴/피오글리타존 필름-코팅된 정제(단계 9):

[0294] 리나글립틴/피오글리타존 이중층 정제 코어를 드럼 코터에서 필름-코팅 현탁액으로 코팅함으로써 리나글립틴/피오글리타존 필름-코팅된 정제를 수득한다. 바람직하게는 구멍 뚫린 드럼 코터가 사용된다.

[0295] 1. " 피오글리타존-함유 부분 또는 층에 과립의 부형제를 갖는 제형 변형

[0296] 정성 및 정량적 조성:

투여 강도 피오글리타존	15mg		30mg		45mg	
성분	[mg/필름- 코팅된 정 제	(%)	[mg/필름- 코팅된 정 제	(%)	[mg/필름- 코팅된 정 제	(%)
피오글리타존 하이드로클로라이드	16.5300	18.3667	33.0600	18.3667	49.5900	18.3667
만니톨	50.0700	55.6333	100.1400	55.6333	150.2100	55.6333
미세결정질 셀룰로즈	6.0000	6.6667	12.0000	6.6667	18.0000	6.6667
코포비돈	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
과립물 소계	74.4000	82.6667	148.8000	82.6667	223.2000	82.6667
미세결정질 셀룰로즈	12.0000	13.3333	24.0000	13.3333	36.0000	13.3333
크로스포비돈	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
나트륨 스테아릴 푸 마레이트	1.8000	2.0000	3.6000	2.0000	5.4000	2.0000
총 피오글리타존 부분	90.0000	100.0000	180.0000	100.0000	270.0000	100.0000

[0297]

[0298] 코포비돈을 정제수에 용해시켜 과립화 액체를 생성한다. 피오글리타존 하이드로클로라이드, 만니톨 및 미세결정질 셀룰로즈 일부를 적합한 스크린을 통해 스크리닝하고, 적합한 믹서(예를 들면, 고전단 믹서)에서 블렌딩하여 예비-혼합물을 생성한다. 예비-혼합물을 과립화 액체로 습윤시킨 후, (예를 들면, 적합한 고전단 믹서를 사용하여) 과립화시킨다. 습윤 과립물을 임의로 적합한 체를 통해 습식 체질한다. 이어서, 습윤 과립물을 유동층 건조기에서 건조시킨 후, 연속해서 적합한 스크린을 통해 스크리닝하고, 이어서 스크리닝된 과립물을 적합한

프리 폴 블렌더에서 블렌딩할 수 있다.

[0299] 미세결정질 셀룰로즈 잔여부분, 크로스포비돈 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 스크리닝되고 임의로 블렌딩된 과립물에 과립외적으로 가하여 블렌딩 단계를 수행한다. 연속해서, 블렌드를 스크리닝하고, 적합한 블렌더에서 최종 블렌딩을 수행하여 최종 블렌드를 생성한다.

[0300] 2. BI 1356 + 피오글리타존 HCl FDC 이중층 정제의 조성(제2 희석제로서 변형 예비젤라틴화된 전분을 사용함)

물질	mg/투여 단위 5/15mg	mg/투여 단위 5/30mg	mg/투여 단위 5/45mg
피오글리타존 HCl	16.53	33.06	49.59
만니톨	109.47	101.94	152.91
예비젤라틴화된 전분	45.00	36.00	54.00
코포비돈	3.60	3.60	5.40
크로스포비돈	1.80	1.80	2.70
나트륨 스테아릴 푸마레이트	3.60	3.60	5.40
피오글리타존 층의 합	180.00	180.00	270.00
리나글립틴	5.00	5.00	5.00
만니톨	130.90	130.90	130.90
예비젤라틴화된 전분	18.00	18.00	18.00
메이즈 전분	18.00	18.00	18.00
코포비돈	5.40	5.40	5.40
마그네슘 스테아레이트	2.70	2.70	2.70
리나글립틴 층의 합	180.00	180.00	180.00
정제 코어 합	360.00	360.00	450.00
하이드록시프로필메틸셀룰로즈	5.00	5.00	6.00
프로필렌 글리콜	0.50	0.50	0.60
이산화티탄	2.40	2.10	2.52
활석	2.00	2.00	2.40
산화철, 황색	0.10	0.375	0.24
산화철, 적색	-	0.025	0.24
정제수			
코팅 합	10.000	10.000	12.000
필름 정제 합	370.0	370.0	462.0

[0301]

[0302] 이 조성물 및 정제를 제2 희석제로서 미세결정질 셀룰로즈를 사용한 변형에 대해 본원에서 기술되는 바와 유사한 공정으로 제조한다.

[0303] 3. 최적화를 위한 윤활제 선정:

[0304] 나트륨 스테아릴 푸마레이트는, 예를 들면, 과다 블렌딩 및/또는 활성 성분(API)들의 용해 감소에 대해 마그네슘 스테아레이트에서 발견되는 일부 단점을 나타내지 않기 때문에, 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트보다 바람직하다. 오히려, 나트륨 스테아릴 푸마레이트는 피오글리타존 과립물 및 윤활제의 체질 단계 및 장기간 블렌딩 시간과 함께 피오글리타존에 대해 증가된 용해 속도를 나타낸다.

[0305] 예를 들면, (나트륨 스테아릴 푸마레이트의 사용과 비교하여) 마그네슘 스테아레이트의 사용으로, 50 UpM으로 pH2에서 5분 후 피오글리타존이 25% 이하 덜 용해되고, 10분 후 피오글리타존이 19% 덜 용해되고, 15분에 피오글리타존이 15% 덜 용해되고/되거나 45분에 100%가 아닌 믿을만한 피오글리타존 용해가 발견된다. 용해-매질: pH 2.0; 0,01 M HCl/0,3 M KCl; 패들, 900 mL, 50 rpm, 37.0°C.

[0306] 추가의 예로써, 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 피오글리타존 층의 2중량%로부터 예를 들면, 1중량%로 감소시키면, 시험관내에서 50 Upm로 pH2에서 피오글리타존의 용해가 10 내지 20% (및 그 이상) 감소된다. 나트륨 스테아릴 푸마레이트의 양은 바람직하게는 피오글리타존 층의 1중량% 이상, 예를 들면, 1 내지 3중량% 또는 1 내지 2중량%, 더욱 바람직하게는 1.2중량% 이상, 예를 들면, 1.2중량% 내지 2중량%, 가장 바람직하게는 약 2중량%이

다.

[0307] 4. 안정성 결과로 이중층 정제와 단층 정제의 비교:

[0308] a) 단층 정제의 조성:

[0309]	물질:	mg/투여 단위
[0310]	리나글립틴	5
[0311]	피오글리타존 HCl, 분쇄되지 않음	49.59
[0312]	미세 만니톨	40
[0313]	만니톨 M 200	165.96
[0314]	크로스포비돈	5.4
[0315]	마그네슘 스테아레이트	4.05

[0316] b) 이중층 정제의 조성:

[0317]	층 1 물질:	mg/투여 단위
[0318]	피오글리타존 HCl	49.59
[0319]	미세 만니톨	22.7
[0320]	만니톨 M 200	188.26
[0321]	크로스포비돈	5.4
[0322]	마그네슘 스테아레이트	4.05
[0323]	층 2 물질:	mg/투여 단위
[0324]	리나글립틴	5
[0325]	미세 만니톨	62.95
[0326]	예비젤라틴화된 전분	9
[0327]	비건조 메이즈 전분	9
[0328]	코포비돈	2.7
[0329]	마그네슘 스테아레이트	1.35

[0330] 안정성 결과(40°C, 75% rh, 개방, 4 내지 6주 후):

[0331] 버전 a) 단층 정제(필름 코팅됨, 5/45mg):

[0332] - 4주 후 분해: 리나글립틴 약 11%, 피오글리타존 <0.2%

[0333] 버전 b) 이중층 정제(필름 코팅됨, 5/45mg, 피오글리타존의 물리 압축 층을 가짐):

[0334] - 6주 후 분해: 리나글립틴 <0.2%, 피오글리타존 <0.2%

[0335] 5. 실시예 1c의 안정성/검정 결과(5/45mg 필름 코팅된 정제):

[0336] 검정 결과: 출발시 리나글립틴 102.1%, 피오글리타존 99.2%

[0337] 용해 결과(15분, pH 2.0에서의 Q): 리나글립틴 102%, 피오글리타존 95%

[0338] 용해 프로파일 피오글리타존:

[0339] 10분: 92%, 15분: 95%, 30분: 97%, 45분: 97%

[0340] 용해 프로파일 리나글립틴:

[0341] 10분: 100%, 15분: 102%, 30분: 103%, 45분: 103%

[0342] 안정성 결과(40°C, 75% rh, 개방, 4주 후):

[0343] - 분해: 리나글립틴 약 0.1%, 피오글리타존 <0.1%,

[0344] - 검정: 리나글립틴 101.2%, 피오글리타존 99.5%

[0345] 안정성 결과(40°C, 75% rh, 개방, 9주 후):

[0346] - 분해: 리나글립틴 약 0.4%, 피오글리타존 <0.1%,

[0347] - 검정: 리나글립틴 99.5%, 피오글리타존 99.0%